UA/19981/01/01 78
від 25.04.2023

ЛЕЙКІН (сарграмостим), ліофілізат для розчину для ін'єкцій,
ЛЕЙКІН (сарграмостим), розчин для ін'єкцій
Партнер Терапевтікс, Інк. (Partner Therapeutics, Inc)

ОСНОВНІ ОСОБЛИВОСТІ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ

Ці основні особливості не містять всієї інформації, необхідної для безпечного та ефективного використання ЛЕЙКІНУ. Дивіться повну інформацію щодо призначення препарату ЛЕЙКІН.

ЛЕЙКІН® (сарграмостим) для ін'єкцій, для підшкірного або внутрішньовенного застосування Початкове затвердження в США: 1991

Дозування та застосування (2.7) 05/2022

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

ЛЕЙКІН - це лейкоцитарний фактор росту, на який вказують:

- Скоротити час до відновлення нейтрофілів та зменшити частоту тяжких і небезпечних для життя інфекцій та інфекцій, що призводять до смерті, після індукційної хіміотерапії у дорослих пацієнтів віком 55 років і старше з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ). (1.1)
- Для мобілізації гемопоетичних клітин-попередників у периферичну кров для забору шляхом лейкаферезу та аутологічної трансплантації у дорослих пацієнтів. (1.2)
- Для прискорення відновлення мієлоїдного ряду після аутологічної трансплантації клітин-попередників кісткового мозку або периферичної крові у дорослих та дітей віком від 2 років. (1.3)
- Для прискорення відновлення мієлоїдного ряду після алогенної трансплантації кісткового мозку у дорослих та дітей віком від 2 років. (1.4)
- Для лікування затримки відновлення нейтрофілів або відторгнення трансплантата після аутологічної або алогенної трансплантації кісткового мозку у дорослих та дітей віком від 2 років. (1.5)
- Підвищити виживаність дорослих та дітей віком від народження до 17 років, які зазнали гострого опромінення в мієлосупресивних дозах (гемопоетичний синдром гострої променевої хвороби [ГПХ]). (1.6)

ДОЗУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Для коригування дозування та часу застосування див. Повну інформацію для медичного застосування (2.1-2.6).

- ГМЛ, відновлення нейтрофілів після хіміотерапії:
  250 мкг/м2 /добу внутрішньовенно протягом 4 годин. (2.1)
- Мобілізація клітин-попередників периферичної крові:
  250 мкг/м2 /добу вводити внутрішньовенно протягом 24 годин або підшкірно один раз на добу. (2.2)

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

21.03.2023

- Після трансплантації клітин-попередників периферичної крові:
  250 мкг/м2 /добу вводити внутрішньовенно протягом 24 годин або підшкірно один раз на добу. (2.3)
- Відновлення мієлоїдів після аутологічної або алогенної ТГСК:
  250 мкг/м2 /добу внутрішньовенно протягом 2 годин. (2.4)
- Невдача ТГСК або затримка приживлення:
  250 мкг/м2 /добу протягом 14 днів у вигляді 2-годинної внутрішньовенної інфузії. (2.5)
- Пацієнтам, які зазнали гострого опромінення мієлосупресивними дозами, вводити один раз на добу у вигляді підшкірної ін'єкції:
  Дорослі та діти з вагою >40 кг: 7 мкг/кг Діти з вагою від 15 кг до 40 кг: 10 мкг/кг
  Діти з масою тіла <15 кг: 12 мкг/кг (2,6)

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ПЕРЕВАГИ

Для ін'єкцій (ліофілізований порошок): 250 мкг сарграмостиму в одноразовому флаконі для відновлення (3)

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Не вводьте ЛЕЙКІН пацієнтам, які мають в анамнезі серйозні алергічні реакції, включаючи анафілаксію, на гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор людини, такий як сарграмостим, продукти на основі дріжджів або будь-який компонент препарату. (4)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Реакції гіперчутливості: Пацієнтам із серйозними алергічними реакціями слід назавжди припинити застосування ЛЕЙКІНУ. (5.1)

Реакції, пов'язані з інфузією: Управляти за допомогою зменшення швидкості інфузії або її припинення. (5.2) Випоти та синдром капілярного витоку: Лікувати шляхом зменшення дози, відміни або застосування діуретиків. Під час терапії контролювати масу тіла та стан гідратації. (5.4)

Суправентрикулярні аритмії: Ризик може бути підвищений у пацієнтів із серцевими аритміями в анамнезі. Надати медичну допомогу та відмінити ЛЕЙКІН. (5.5)

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найпоширенішими побічними реакціями (частота >30%) були (6.1):

У реципієнтів аутологічної ТГСК: лихоманка, нудота, діарея, блювання, ураження слизових оболонок, алопеція, астенія, нездужання, анорексія, висип, шлунково-кишкові розлади та набряки.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

21.03.2023

У реципієнтів алогенної ТГСК: діарея, лихоманка, нудота, висип, блювання, стоматит, анорексія, високий рівень глюкози, алопеція, біль у животі, низький рівень альбуміну, головний біль і гіпертензія.

У пацієнтів з ГМЛ: гарячка, печінкова токсичність, шкірні реакції, інфекції, метаболічні лабораторні відхилення, нудота, діарея, сечостатеві порушення, легенева токсичність, блювання, нейротоксичність, стоматит, алопеція та втрата ваги.

Щоб повідомити про ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, звертайтеся до компанії Partner Therapeutics, Inc. за телефоном 1-888- 4RX-LEUKINE® або до FDA за телефоном 1-800-FDA-1088 або за адресою www.fda.gov/medwatch.

ВЗАЄМОДІЯ З ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

З обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують препарати, що можуть посилювати мієлопроліферативні ефекти ЛЕЙКІНУ, такі як літій та кортикостероїди. (7.1)

ВИКОРИСТАННЯ В ПЕВНИХ ГРУПАХ НАСЕЛЕННЯ

Вагітність: Рекомендується препарат, що не містить бензилового спирту. Може завдати шкоди плоду. (8.1) Педіатрія: Немовлятам слід уникати застосування розчинів, що містять бензиловий спирт, якщо це можливо. (2.7, 5.9, 8.4) Лактація: Рекомендувати жінкам не годувати груддю. (8.2)

Див. 17 для ІНФОРМАЦІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТА та маркування для пацієнта, схваленого FDA (Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів).

Переглянуто: 5/2022

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРЯ:

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1.1 Гострий мієлоїдний лейкоз Посилення індукційної хіміотерапії

1.2 Мобілізація та заготівля аутологічних клітин-попередників периферичної крові

1.3 Трансплантація аутологічної периферичної крові та кісткового мозку

1.4 Логічна трансплантація кісткового мозку

1.5 Алогенна або аутологічна трансплантація кісткового мозку: Лікування затримки відновлення нейтрофілів або відторгнення трансплантата

1.6 Гостре опромінення мієлосупресивними дозами радіації (H-ARS)

Переклад вірний
Довіреність перекладу

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

2 ДОЗУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

2.1 Індукційна хіміотерапія гострої мієлоїдної лейкемії для відновлення нейтрофілів

2.2 Мобілізація та збір аутологічних клітин-попередників периферичної крові

2.3 Трансплантація аутологічної периферичної крові та кісткового мозку

2.4 Логічна трансплантація кісткового мозку

2.5 Логенна або аутологічна трансплантація кісткового мозку: Лікування затримки відновлення нейтрофілів або відторгнення трансплантата

2.6 Гостре опромінення мієлосупресивними дозами радіації (H-ARS)

2.7 Приготування та введення ЛЕЙКІНУ

3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ПЕРЕВАГИ

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

5.1 Реакції гіперчутливості

5.2 Реакції, пов'язані з інфузією

5.3 Ризик тяжкої мієлосупресії при введенні ЛЕЙКІНУ протягом 24 годин після хіміо- або променевої терапії

5.4 Синдром випоту та капілярного витоку

5.5 Суправентрикулярні аритмії (тахікардія)

5.6 Лейкоцитоз

5.7 Потенційний вплив на злоякісні клітини

5.8 Імуногенність

5.9 Ризик серйозних побічних реакцій у немовлят через застосування консерванту бензилового спирту

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

6.1 Проведення клінічних досліджень

6.2 Імуногенність

6.3 Постмаркетинговий досвід

7 ВЗАЄМОДІЯ З ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

7.1 Одночасне застосування з продуктами, що індукують мієлопроліферацію

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

21.03.2023

8 ВИКОРИСТАННЯ В ПЕВНИХ ГРУПАХ НАСЕЛЕННЯ

8.1 Вагітність

8.2 Лактація

8.4 Застосування в педіатрії

8.5 Геріатричне застосування

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

11 ОПИС

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

12.2 Фармакодинаміка

12.3 Фармакокінетика

13 НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.1 Зниження ефективності індукційної хіміотерапії гострої мієлогенної лейкемії

14.2 Мобілізація та збір аутологічних клітин-попередників периферичної крові

14.3 Трансплантація аутологічної периферичної крові та кісткового мозку

14.4 Логічна трансплантація кісткового мозку

14.5 Лікування затримки відновлення нейтрофілів або відторгнення трансплантата після логенної або аутологічної трансплантації кісткового мозку

14.6 Гостре опромінення мієлосупресивними дозами радіації (H-ARS)

15 ПОСТАЧАННЯ, ЗБЕРІГАННЯ ТА ОБРОБКА

16 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

* Розділи або підрозділи, пропущені в повній інформації про призначення, не вказані.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1.1 Гострий мієлоїдний лейкоз після індукційної хіміотерапії

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу

21.03.2023

ЛЕЙКІН показаний для скорочення часу відновлення нейтрофілів та зменшення частоти тяжких, небезпечних для життя або смертельних інфекцій при проведенні індукційної хіміотерапії у дорослих пацієнтів віком від 55 років з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ).

1.2 Мобілізація та збір аутологічних клітин-попередників периферичної крові

ЛЕЙКІН показаний дорослим пацієнтам з онкологічними захворюваннями, яким проводить трансплантацію аутологічної гемопоетичної стовбурової **клітини** для мобілізації гемопоетичних **клітин-попередників** у периферичній крові для збору за допомогою лейкаферезу.

1.3 Аутологічна трансплантація клітин-попередників переферичної крові та кісткового мозку

ЛЕЙКІН показаний для прискорення відновлення мієлоїдного ряду після трансплантації аутологічної периферичної крові або кісткового мозку дорослим і дітям віком від 2 років з неходжкінською лімфомою (НХЛ), гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ) та лімфомою Ходжкіна (ГЛ).

1.4 Логічна трансплантація кісткового мозку

ЛЕЙКІН показаний для прискорення відновлення мієлоїдного кровотворення у дорослих та дітей віком від 2 років, яким проводиться логенна трансплантація кісткового мозку від HLA-сумісних родинних донорів.

1.5 Алогенна або аутологічна трансплантація кісткового мозку: Лікування затримки відновлення нейтрофілів або відторгнення трансплантата

ЛЕЙКІН показаний для лікування дорослих та дітей віком від 2 років, які перенесли логенну або аутологічну трансплантацію кісткового мозку, у яких відновлення нейтрофілів затримується або не відбувається.

1.6 Гостре опромінення мієлосупресивними дозами радіації (H-ARS)

ЛЕЙКІН показаний для підвищення виживання дорослих і дітей віком від народження до 17 років, які зазнали гострого опромінення мієлосупресивними дозами (гемопоетичний синдром гострої променевої хвороби [H-ARS]).

2 ДОЗУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

2.1 Індукційна хіміотерапія гострої мієлоїдної лейкемії для відновлення нейтрофілів

Рекомендована доза становить 250 мкг/м2/добу, що вводиться внутрішньовенно протягом 4 годинного періоду, починаючи приблизно з 11-го дня або через чотири дні після завершення індукційної хіміотерапії, якщо

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Радєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

21.03.2023

на 10-й день кістковий мозок є гіпопластичним з менш ніж 5% бластів. Якщо необхідний другий цикл індукційної хіміотерапії, введіть ЛЕЙКІН приблизно через чотири дні після завершення хіміотерапії, якщо кістковий мозок гіпопластичний з менш ніж 5% бластів. Продовжуйте введення ЛЕЙКІНУ, доки абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) не перевищить 1500 кл/мм3 протягом 3 днів поспіль або максимум 42 дні. Не вводьте ЛЕЙКІН протягом 24 годин до або після отримання хіміотерапії або променевої терапії [див. розділ "Застереження та запобіжні заходи" (5.3)].

Модифікації дози

Під час терапії ЛЕЙКІНОМ двічі на тиждень проводьте диференційний аналіз крові та змініть дозу для наступного:

- Рецидив лейкемії: Негайно припиніть прийом ЛЕЙКІНУ
- Побічні реакції 3 або 4 ступеня: Зменшити дозу препарату ЛЕЙКІН на 50% або перервати прийом до зникнення реакції.
- ANC більше 20 000 кл/мм3: Припинити лікування ЛЕЙКІНОМ або зменшити дозу на 50%.

2.2 Мобілізація та збір аутологічних клітин-попередників периферичної крові

Рекомендована доза становить 250 мкг/м2/добу внутрішньовенно протягом 24 годин або підшкірно один раз на добу. Продовжувати в тій же дозі протягом періоду збору клітин-попередників переферичної крові (КППК). Оптимальний графік введення (КППК) не встановлений. У клінічних дослідженнях введення (КППК) зазвичай починали після 5 днів лікування ЛЕЙКІНОМ і проводили щоденно до досягнення визначених протоколом цілей [див. клінічні дослідження (14)].

Якщо кількість лейкоцитів перевищує 50 000 кл/мм3, зменшіть дозу ЛЕЙКІНУ на 50%. Розгляньте іншу мобілізаційну терапію, якщо не вдається отримати достатню кількість прогеніторних клітин-попередників.

2.3 Аутологічна трансплантація клітин-попередників периферичної крові та кісткового мозку

Трансплантація аутологічної переферичної крові-попередника

Рекомендована доза становить 250 мкг/м2/добу, що вводиться внутрішньовенно протягом 24 годин або підшкірно один раз на добу, починаючи відразу **після** інфузії клітин-попередників і продовжуючи до досягнення ANC більше 1500 клітин/мм3 протягом трьох днів поспіль. Не вводьте ЛЕЙКІН протягом 24 годин до або після хіміотерапії або променевої терапії.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

21.03.2023

Аутологічна трансплантація кісткового мозку

Рекомендована доза становить 250 мкг/м2/добу, що вводиться внутрішньовенно протягом 2 годин, починаючи через 2-4 години після інфузії кісткового мозку, і не менше ніж через 24 години після останньої дози хіміотерапії або променевої терапії. Не вводьте ЛЕЙКІН до тих пір, поки ANC після інфузії кісткового мозку не стане менше 500 кл/мм3. Продовжуйте введення ЛЕЙКІНУ, доки не буде досягнута кількість лейкоцитів більше 1500 кл/мм3 протягом трьох днів поспіль. Не вводьте ЛЕЙКІН протягом 24 годин до або після отримання хіміотерапії або променевої терапії *[див. розділ "Застереження та запобіжні заходи" (5.3)]*.

2.4 Логічна трансплантація кісткового мозку

Рекомендована доза становить 250 мкг/м2/добу, що вводиться внутрішньовенно протягом 2 годин, починаючи через 2-4 години після інфузії кісткового мозку, і не менше ніж через 24 години після останньої дози хіміотерапії або променевої терапії. Не вводьте ЛЕЙКІН до тих пір, поки ANC після інфузії кісткового мозку не стане менше 500 кл/мм3. Продовжуйте введення ЛЕЙКІНУ, доки не буде досягнута кількість лейкоцитів більше 1500 кл/мм3 протягом трьох днів поспіль. Не вводьте ЛЕЙКІН протягом 24 годин до або після отримання хіміотерапії або променевої терапії *[див. розділ "Застереження та запобіжні заходи" (5.3)]*.

Модифікації дози

Під час терапії ЛЕЙКІНОМ двічі на тиждень проводити диференціальний аналіз крові та змініть дозу, відповідно до наступного:

- Прогресування захворювання або поява пухлини:
  негайно відмінити ЛЕЙКІН при побічних реакціях 3 або 4 ступеня: зменшити дозу ЛЕЙКІНУ на 50% або тимчасово відмінити препарат до зникнення реакції
- Лейкоцити більше 50 000 кл/мм3 або паличкоядерні лейкоцитиП більше 20 000 кл/мм3: Припинити лікування ЛЕЙКІНОМ або зменшити дозу на 50%.

2.5 Алогенна або аутологічна трансплантація кісткового мозку: Лікування затримки відновлення нейтрофілів або відторгнення трансплантата

Рекомендована доза становить 250 мкг/м2/добу протягом 14 днів у вигляді 2-годинної внутрішньовенної інфузії. Дозу можна повторити після 7 днів перерви у лікуванні, якщо відновлення нейтрофілів не відбулося. Якщо відновлення нейтрофілів все ще не відбулося, можна спробувати провести третій курс по 500 мкг/м2/добу протягом 14 днів після наступних 7 днів

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Радєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

21.03.2023

перерви у лікуванні. Якщо покращення **все ще не настало**, малоймовірно, що подальше підвищення дози буде корисним.

Модифікації дози

Отримайте CBC з диференціалом двічі на тиждень під час терапії ЛЕЙКІНОМ та змініть дозу до наступного:

- Прогресування захворювання або поява пухлини: Негайно відмінити ЛЕЙКІН при побічних реакціях 3 або 4 ступеня: Зменшити дозу ЛЕЙКІНУ на 50% або тимчасово відмінити препарат до зникнення реакції
- WBC більше 50 000 кл/мм3 або ANC більше 20 000 кл/мм3: Припинити лікування ЛЕЙКІНОМ або зменшити дозу на 50%.

2.6 Гостре опромінення мієлосупресивними дозами радіації (H-ARS)

Для пацієнтів з H-ARS рекомендована доза ЛЕЙКІНУ - підшкірна ін'єкція, що вводиться один раз на добу, як показано **нижче**:

7 мкг/кг для дорослих та дітей з вагою понад 40 кг 10 мкг/кг для дітей з вагою від 15 кг до 40 кг

12 мкг/кг у дітей з вагою менше 15 кг

Введіть ЛЕЙКІН якомога швидше після підозри або підтвердженого опромінення дозою понад 2 грей (Гр).

Оцініть поглинену дозу опромінення пацієнта (тобто рівень опромінення) на основі інформації від органів охорони здоров'я, біодозиметрії, якщо вона доступна, або клінічних даних, таких як час до початку блювоти або кінетика виснаження лімфоцитів.

Проводьте базовий аналіз крові з диференційованим, а потім серійний аналіз крові приблизно кожного третього дня до тих пір, поки рівень ANC не буде перевищувати 1000/мм3 протягом трьох послідовних аналізів крові. Не відкладайте введення ЛЕЙКІНУ, якщо аналіз крові не є доступним.

Продовжуйте введення ЛЕЙКІНУ до тих пір, поки кількість лейкоцитів не перевищить 1000/мм3 протягом трьох послідовних аналізів крові або не перевищить 10 000/мм3 після радіаційно-індукованого найнижчого рівня.

2.7 Приготування та введення ЛЕЙКІНУ

Не вводьте ЛЕЙКІН одночасно з цитотоксичною хіміотерапією або променевою терапією чи протягом 24 годин після них, а також протягом 24 годин після закінчення хіміотерапії *[див. "Застереження та заходи безпеки" (5.3)]*.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєв М.С.

Переклад вірний
Відповідальність перекладу гарантую

21.03.2023

ЛЕЙКІН для ін'єкцій - це стерильний ліофілізований порошок, що не містить консервантів, який необхідно розвести 1 мл стерильної води для ін'єкцій (без консерванту), USP, для отримання прозорого, безбарвного однодозового розчину або 1 мл бактеріостатичної води для ін'єкцій, USP (з 0,9% бензиловим спиртом в якості консерванту) для отримання прозорого, безбарвного однодозового розчину.

Для введення новонародженим або немовлятам використовуйте тільки препарат ЛЕЙКІН для ін'єкцій (ліофілізований порошок), відновлений стерильною водою для ін'єкцій без консервантів, щоб уникнути впливу бензилового спирту *[див. розділ "Застереження та запобіжні заходи" (5.9)]*.

НЕ використовуйте вбудований мембранний фільтр для внутрішньовенної інфузії ЛЕЙКІНУ. Відновлений розчин зберігати в холодильнику при температурі від 2°C до 8°C (36°F до 46°F); НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ.

- За відсутності інформації щодо сумісності та стабільності не додавайте інші лікарські засоби до інфузійних розчинів, що містять ЛЕЙКІН. Для приготування розчинів для внутрішньовенних інфузій використовуйте лише 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій, USP.
- Перед застосуванням парентеральні лікарські засоби слід **візуально** перевірити на наявність твердих часток та зміну кольору. Якщо наявні тверді частинки або розчин знебарвлений, флакон не можна використовувати.

ЛЕЙКІН для приготування ін'єкцій

Розчиніть ліофілізований порошок за допомогою 1 мл розчинника. Не змішувати разом вміст флаконів, розчинехих різними розчинниками. Розчиніть стерильною водою для ін'єкцій, USP (без консерванту) або бактеріостатичною водою для ін'єкцій, USP (0,9% бензиловий спирт) для внутрішньовенного або підшкірного введення. Невикористані частини викинути.

- При розведенні *стерильною водою для ін'єкцій USP (без консерванту)* відновлений розчин можна зберігати в холодильнику при температурі від 2°C до 8°C і використати протягом 24 годин після відновлення.
- При розчиненні *Бактеріостатичною водою для ін'єкцій, USP (0,9% бензиловий спирт)*, відновлений розчин можна зберігати в холодильнику при температурі від 2°C до 8°C і використати протягом 20 днів після розчинення.

ЛЕЙКІН для внутрішньовенного введення

Розведіть відновлений ЛЕЙКІН у 0,9% розчині натрію хлориду для ін'єкцій, USP. Якщо кінцева концентрація ЛЕЙКІНУ становить менше 10 мкг/мл,

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую
21.03.2023

додайте альбумін (людський) до кінцевої концентрації 0,1% [1 мл 5% альбуміну (людського) на 1 мл 0,9% розчину натрію хлориду для інєкцій, USP], щоб запобігти адсорбції ЛЕЙКІНУ до системи доставки препарату. ЛЕЙКІН для внутрішньовенного введення необхідно використовувати одразу після розведення 0,9 % розчином натрію хлориду для інєкцій, USP.

3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ПЕРЕВАГИ

Для ін'єкцій: 250 мкг сарграмостиму у вигляді білого ліофілізованого порошку в однодозовому флаконі для відновлення

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Не вводьте ЛЕЙКІН пацієнтам, які мають в анамнезі серйозні алергічні реакції, включаючи анафілаксію, на гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор людини, такий як сарграмостим, дріжджові препарати або будь-який компонент продукту. Повідомлялося про анафілактичні реакції при застосуванні препарату ЛЕЙКІН *[див. розділ "Застереження та запобіжні заходи" (5.1)]*.

5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

5.1 Реакції гіперчутливості

Повідомлялося про серйозні реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, при застосуванні ЛЕЙКІНУ. Парентеральне введення ЛЕЙКІНУ повинно супроводжуватися відповідними запобіжними заходами на випадок виникнення алергічної або несприятливої реакції. У разі виникнення будь-якої серйозної алергічної або анафілактичної реакції слід негайно припинити терапію ЛЕЙКІНОМ та звернутися за медичною допомогою. Пацієнтам із серйозними **алергічними** реакціями слід назавжди відмінити ЛЕЙКІН.

5.2 Реакції, пов'язані з інфузією

ЛЕЙКІН може викликати інфузійні реакції. Реакції, пов'язані з інфузією, можуть характеризуватися порушенням дихання, гіпоксією, припливами крові, гіпотензією, непритомністю та/або тахікардією після першого введення ЛЕЙКІНУ в певному циклі. Ці ознаки минають після симптоматичного лікування і, як **правило,** не повторюються при наступних дозах у тому ж циклі лікування.

Під час інфузії уважно спостерігайте за симптомами, особливо у пацієнтів з попередніми захворюваннями легень. Якщо у пацієнта з'являється задишка або інші гострі симптоми, зменшіть швидкість інфузії на 50%. Якщо симптоми зберігаються або погіршуються, незважаючи на зменшення швидкості, інфузію ЛЕЙКІНУ слід припинити. Якщо у пацієнта спостерігається реакція,

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

21.03.2023

пов'язана з інфузією, наступні внутрішньовенні інфузії можна проводити, знижуючи за стандартною схемою дозування з ретельним спостереженням.

5.3 Ризик тяжкої мієлосупресії при введенні ЛЕЙКІНУ протягом 24 годин після хіміо- або променевої терапії

Через потенційну чутливість **гемопоетичних клітин-попередників, що** швидко діляться, ЛЕЙКІН не слід вводити одночасно з цитотоксичною хіміотерапією або променевою терапією, або протягом 24 годин після них, або протягом 24 годин **після** хіміотерапії. В одному **контрольованому** дослідженні пацієнти з **дрібноклітинним** раком легень отримували ЛЕЙКІН та одночасну торакальну променеву терапію і хіміотерапію або ідентичну променеву терапію і хіміотерапію без ЛЕЙКІНУ. Пацієнти, рандомізовані на ЛЕЙКІН, мали значно вищу частоту побічних реакцій, включаючи вищу смертність і вищу частоту інфекцій 3 і 4 ступеня та тромбоцитопенії 3 і 4 ступеня.

5.4 Синдром випоту та капілярного витоку

Повідомлялося про набряк, синдром капілярного випоту та плевральний та/або перикардіальний випіт у пацієнтів після введення ЛЕЙКІНУ. У 156 пацієнтів, залучених до плацебо-контрольованих досліджень із застосуванням ЛЕЙКІНУ в дозі 250 мкг/м2/добу шляхом 2-годинної внутрішньовенної інфузії, зареєстровані випадки затримки рідини (ЛЕЙКІН порівняно з плацебо) були такими: периферичні набряки - 11% проти 7%; плевральний випіт - 1% проти 0%; перикардіальний випіт - 4% проти 1%. Синдром капілярного витоку не спостерігався у цій обмеженій кількості досліджень; на основі інших неконтрольованих досліджень та повідомлень від пацієнтів, які застосовували препарат ЛЕЙКІН, частота його виникнення оцінюється як менше 1%. У пацієнтів з наявними плевральними та перикардіальними випотами введення ЛЕЙКІНУ може посилити затримку рідини; однак затримка рідини, пов'язана з прийомом ЛЕЙКІНУ або посилена ним, була оборотною після відміни або зменшення дози ЛЕЙКІНУ на тлі терапії діуретиками або без неї. ЛЕЙКІН слід з обережністю застосовувати пацієнтам з попередньою затримкою рідини, легеневими інфільтратами або застійною серцевою недостатністю. Під час введення ЛЕЙКІНУ слід ретельно контролювати масу тіла та стан гідратації.

5.5 Суправентрикулярні аритмії

У неконтрольованих дослідженнях повідомлялося про суправентрикулярну аритмію під час застосування ЛЕЙКІНУ, особливо у пацієнтів з попереднім анамнезом серцевої аритмії.

Переклад вірний
Достовірність перекладу
гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

Ці аритмії були оборотними після відміни ЛЕЙКІНУ. З обережністю застосовуйте ЛЕЙКІН пацієнтам з попередніми серцевими захворюваннями.

5.6 Лейкоцитоз

У пацієнтів, які отримували ЛЕЙКІН, спостерігалися лейкоцити ≥ 50 000/мм3. Контролювати розгорнутий аналіз крові (CBC) з диференціальним показником двічі на тиждень. Рішення про зменшення дози або переривання лікування приймайте на основі клінічного стану пацієнта *[див. розділ "Спосіб застосування та дози" (2.1, 2.4, 2.5, 2.6)]*. Після припинення терапії ЛЕЙКІНОМ надмірно підвищені показники крові повертаються до нормальних або вихідних рівнів протягом 3-7 днів.

5.7 Потенційний вплив на злоякісні клітини

ЛЕЙКІН - це фактор росту, який в першу чергу стимулює нормальні мієлоїдні попередники. Однак не можна виключати можливість того, що ЛЕЙКІН може діяти як фактор росту для будь-якого типу пухлин, особливо мієлоїдних злоякісних новоутворень. Через можливість потенціювання росту пухлин слід дотримуватися обережності при застосуванні цього препарату при будь-яких злоякісних новоутвореннях з мієлоїдними характеристиками.

Припиніть терапію ЛЕЙКІНОМ, якщо під час лікування ЛЕЙКІНОМ виявлено прогресування захворювання.

5.8 Імуногенність

Лікування препаратом ЛЕЙКІН може індукувати появу нейтралізуючих антилікарських антитіл. Частота появи нейтралізуючих антитіл до сарграмостиму може бути пов'язана з тривалістю експозиції препарату ЛЕЙКІН. У дослідженні пацієнтів з нормальною кількістю нейтрофілів та твердою пухлиною з повною відповіддю (несанкціоноване застосування), які отримували ЛЕЙКІН протягом 12 місяців, у 82,9% з 41 оцінюваного пацієнта розвинулися антитіла, що нейтралізують сарграмостим, а мієлостимулюючий ефект ЛЕЙКІНУ не був стійким на 155-й день, що оцінювався за кількістю лейкоцитів. Застосовуйте ЛЕЙКІН якнайкоротший необхідний термін *[див. розділ "Побічні реакції" (6.2)]*.

5.9 Ризик серйозних побічних реакцій у немовлят через застосування консерванту бензилового спирту

Серйозні та летальні побічні реакції, включаючи "синдром задишки", можуть виникати у новонароджених та немовлят з низькою вагою при народженні, які отримують препарати, консервовані бензиловим спиртом, включаючи ЛЕЙКІН для ін'єкцій, розчинений бактеріостатичною водою для ін'єкцій, USP

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

21.03.2023

(0,9% бензиловий спирт). "Синдром задишки" характеризується пригніченням центральної нервової системи, метаболічним ацидозом та задишкою.

Уникайте введення розчинів, що містять бензиловий спирт (включаючи ЛЕЙКІН для ін'єкцій, розчинений бактеріостатичною водою для ін'єкцій, USP [0,9% бензиловий спирт]), новонародженим та немовлятам з низькою масою тіла. Натомість вводьте ліофілізований ЛЕЙКІН, відновлений стерильною водою для ін'єкцій, USP *[див. розділ "Спосіб застосування та дози" (2.7)]*.

Якщо ЛЕЙКІН для ін'єкцій, розчинений бактеріостатичною водою для ін'єкцій, USP (0,9% бензиловий спирт), необхідно застосовувати новонародженим та немовлятам з низькою масою тіла при народженні, слід враховувати комбіноване добове метаболічне навантаження бензилового спирту з **усіх** джерел, включаючи ЛЕЙКІН (ЛЕЙКІН для ін'єкцій, розчинений бактеріостатичною водою, містить 9 мг бензилового спирту на мл). Мінімальна кількість бензилового спирту, при якій можуть виникнути серйозні побічні реакції, невідома *[див. "Застосування в окремих популяціях" (8.4) та "Спосіб застосування та дози" (2.7)]*.

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найчастіші серйозні побічні реакції розглядаються більш детально в інших розділах маркування:

- Реакції гіперчутливості *[див. розділ "Застереження та запобіжні заходи" (5.1)]*.
- Реакції, пов'язані з інфузією *[див. розділ "Застереження та запобіжні заходи" (5.2)]*.
- Ризик тяжкої мієлосупресії при введенні ЛЕЙКІНУ протягом 24 годин після хіміо- або променевої терапії *[див. розділ "Застереження та запобіжні заходи" (5.3)]*.
- Випоти та синдром капілярного витоку *[див. Застереження та запобіжні заходи (5.4)]* Надшлуночкові аритмії *[див. Застереження та запобіжні заходи (5.5)]* Лейкоцитоз *[див. Застереження та запобіжні заходи (5.6)]*.
- Потенційний вплив на злоякісні клітини *[див. Застереження та запобіжні заходи (5.7)]*.
- Імуногенність *[див. Застереження та запобіжні заходи (5.8)]*.
- Ризик виникнення серйозних побічних реакцій у немовлят через консервант бензиловий спирт *[див. розділ "Особливості застосування" (5.9)]*.

6.1 Досвід клінічних досліджень

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже різних умовах, частота побічних реакцій, що спостерігаються в клінічних випробуваннях одного лікарського засобу, не може бути безпосередньо порівняна з частотою в

Переклад вірний
Достовірність перекладу
Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Федосєєв М.С.
21.03.2023

клінічних випробуваннях іншого лікарського засобу і може не відображати частоту, що спостерігається в клінічній практиці.

Аутологічні клітини-попередники периферичної крові (PBPC) та трансплантація кісткового мозку

У дослідженнях 301, 302 і 303 взяли участь 156 пацієнтів після трансплантації аутологічного або логічного кісткового мозку чи (PBPC). У цих плацебо-контрольованих дослідженнях діти та дорослі пацієнти отримували раз на день внутрішньовенні інфузії ЛЕЙКІНУ 250 мкг/м2 або плацебо протягом 21 дня.

У дослідженнях 301, 302 і 303 не було виявлено різниці в частоті рецидивів між пацієнтами, які отримували ЛЕЙКІН і плацебо. Побічні реакції, про які повідомлялося щонайменше у 10% пацієнтів, які отримували внутрішньовенно ЛЕЙКІН, або частота яких була щонайменше на 5% вищою, ніж у групі плацебо, наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1: Побічні реакції після трансплантації аутологічного кісткового мозку або PBPC щонайменше у 10% пацієнтів, які отримували внутрішньовенний ЛЕЙКІН або щонайменше на 5% вище, ніж у групі плацебо

Побічні реакції за системами організму	**ЛЕЙКІН (n=79) %**	**Плацебо (n=77) %**	**Побічні реакції за системами організму**	**ЛЕЙКІН (n=79) %**	**Плацебо (n=77) %**
Загальний стан організму			**Порушення обміну речовин, харчування**		
Лихоманка	95	96	Набряк	34	35
Порушення слизової оболонки	75	78	Периферичні набряки	11	7
Астенія	66	51	**Дихальна система**		
Погане самопочуття	57	51	Задишка	28	31
Сепсис	11	14	Захворювання легень	20	23
Травна система			**Кров та лімфатична система**		
Нудота.	90	96	Дискразія крові	25	27
Діарея	89	82	**Серцево-судинна система Судинна система**		
Блювота	85	90	Крововилив	23	30

Переклад вірний
Достовірність перекладу

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.О.

21.03.2023

Анорексія	54	58	**Сечостатева система**		
Розлад шлунково-кишкового тракту	37	47	Розлад сечовивідних шляхів	14	13
Шлунково-кишкова кровотеча	27	33	**Нервова система**		
Стоматит	24	29	Розлад CNS	11	16
Пошкодження печінки		13		14	
Шкіра та придатки					
Алопеція	73	74			
Висип.	44	38			

Додаткові клінічно значущі побічні реакції, що виникають у менш ніж 10% випадків

Дослідження: Підвищений креатинін, підвищений білірубін, підвищений рівень трансаміназ. Логічна трансплантація кісткового мозку

У плацебо-контрольованому дослідженні за участю 109 пацієнтів після логічної ВМТ (дослідження 9002) гостра реакція "трансплантат проти хазяїна" виникла у 55% пацієнтів, які отримували препарат ЛЕЙКІН, і у 59% пацієнтів, які отримували плацебо. Побічні реакції, про які повідомлялося щонайменше у 10% пацієнтів, які отримували в/в ЛЕЙКІН, або з частотою щонайменше на 5% вищою, ніж у групі плацебо, наведені в **таблиці 2**.

Таблиця 2: Побічні реакції після алогенної трансплантації кісткового мозку щонайменше у 10% пацієнтів, які отримували внутрішньовенний ЛЕЙКІН або щонайменше на 5% вище, ніж у групі плацебо

Побічні реакції за системами організму	**ЛЕЙКІН (n=53) %**	**Плацебо (n=56) %**	**Побічні реакції за системами організму**	**ЛЕЙКІН (n=53) %**	**Плацебо (n=56) %**
Загальний стан організму			Крововилив в око	11	0
Лихоманка.	77	80	**Серцево-судинна система Судинна система**		
Біль у животі	38	23	Гіпертонія	34	32
Голова болить.	36	36	Тахікардія	11	9
Чілс.	25	20	**Метаболічні / харчові розлади**		

Директор

Переклад вірний
Достовірність перекладу

ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

Біль	17	36	Білірубінемія	30	27
Астенія	17	20	Гіперглікемія	25	23
Біль у грудях	15	9	Периферичні набряки	15	21
Травна система			Підвищений креатинін	15	14
Діарея	81	66	Гіпомагніємія	15	9
Нудота.	70	66	Підвищення АЛАТ	13	11
Блювота	70	57	Набряк	13	11
Стоматит	62	63	**Дихальна система**		
Анорексія	51	57	Фарингіт	23	13
Диспепсія	17	20	Епістаксис	17	16
Гематемезис	13	7	Задишка	15	14
Дисфагія	11	7	Риніт	11	14
Шлунково-кишкова кровотеча	11	5	**Кров та лімфатична система**		
Шкіра та придатки			Тромбоцитопенія	19	34
Висип.	70	73	Лейкопенія	17	29
Алопеція	45	45	**Нервова система**		
Свербіж	23	13	Парестезія	11	13
Опорно-руховий апарат			Безсоння	11	9
Біль у кістках	21	5	Тривога	11	2
Артралгія	11	4	**Лабораторні відхилення***		
Спеціальні органи чуття			Високий рівень глюкози	49	41
			Низький рівень альбуміну	36	27
			Підвищення сечовини	17	23

* Тільки лабораторні відхилення 3 та 4 ступенів. Знаменники можуть відрізнятися через відсутність лабораторних показників.

Гострий мієлоїдний лейкоз після індукційної хіміотерапії

Майже у **всіх** пацієнтів в обох групах розвинулися лейкопенія, тромбоцитопенія та анемія. Побічні реакції, про які повідомлялося щонайменше у 10% пацієнтів, які отримували ЛЕЙКІН, або щонайменше на 5% вище, ніж у групі плацебо, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3: Побічні реакції після лікування AML щонайменше у 10% пацієнтів, які отримували внутрішньовенний ЛЕЙКІН, або щонайменше на 5% вище, ніж у групі плацебо

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу
гарантую

21.03.2023

Побічні реакції за системами організму	ЛЕЙКІН (n=52) %	Плацебо (n=47) %	Побічні реакції за системами організму	ЛЕЙКІН (n=52) %	Плацебо (n=47) %
Загальний стан організму			**Порушення обміну речовин, метаболізм**		
Лихоманка (без інфекції)	81	74	Метаболічна лабораторія Аномалії	58	49
Інфекція	65	68	Набряк	25	23
Втрата ваги	37	28	**Дихальна система**		
Озноб	19	26	Легенева токсичність	48	64
Алергія	12	15	**Кров та лімфатична система**		
Травна система			**Коагуляція**	19	21
Нудота	58	55	**Серцево-судинна система**		
Токсичність для печінки	77	83	Крововилив	29	43
Діарея	52	3	Гіпертонія	25	32
Блювота	46	34	Серце.	23	32
Стоматит	42	43	Гіпотонія	13	26
Анорексія	13	11	**Сечостатева система**		
Шкіра та придатки			Аномалії (СС)	50	57
Шкірні реакції	77	45	**Нервова система**		
Алопеція	37	51	Нейро-клінічний	42	53
			Нейро-моторний	25	26
			Нейро-психіка	15	26

Не було достовірної різниці між групами за часткою пацієнтів, які досягли повної ремісії (CR; 69% у групі ЛЕЙКІНУ і 55% у групі плацебо). Також не було суттєвої різниці у частоті рецидивів; у 12 з 36 пацієнтів, які отримували препарат ЛЕЙКІН, і у п'яти з 26 пацієнтів, які отримували плацебо, рецидив стався протягом 180 днів після задокументованої ПР (p=0,26). Дослідження не було розраховане на оцінку впливу лікування препаратом ЛЕЙКІНУ на відповідь.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу підтверджую

21.03.2023

Відторгнення трансплантата

В історичному контрольному дослідженні 86 пацієнтів з ГМЛ, які отримували лікування препаратом ЛЕЙКІН, спостерігалося збільшення маси тіла (p=0,007), низький рівень сироваткових білків та подовжений протромбіновий час (p=0,02) у порівнянні з контрольною групою. У двох пацієнтів, які отримували лікування ЛЕЙКІНОМ, спостерігалося прогресуюче збільшення циркулюючих моноцитів, промоноцитів і бластів у кістковому мозку, яке змінилося після відміни ЛЕЙКІНУ. У групі історичного контролю спостерігалася підвищена частота серцевих подій (p=0,018), аномалій функції печінки (p=0,008) та нейрокортикальних геморагічних подій (p=0,025). Головний біль (26%), перикардіальний випіт (25%), артралгія (21%) і міалгія (18%) також були зареєстровані у пацієнтів, які отримували ЛЕЙКІН у дослідженні відторгнення трансплантата.

6.2 Імуногенність

Як всі у випадку з іншими терапевтичними білками, у ЛЕЙКІНУ існує потенціал імуногенності. Виявлення утворення антитіл значною мірою залежить від чутливості та специфічності аналізу. Крім **того**, на спостережувану частоту позитивних результатів аналізу можуть впливати декілька факторів, включаючи методологію аналізу, обробка зразків, час **відбору** зразків, тривалість лікування, супутні препарати та основне захворювання. З цих причин порівняння частоти виявлення антитіл до сарграмостиму в дослідженнях, описаних нижче, з частотою виявлення антитіл в інших дослідженнях або до інших препаратів може ввести в оману.

У 214 пацієнтів з різними основними захворюваннями нейтралізуючі антисарграмостим антитіла були виявлені у 5 пацієнтів (2,3%) після отримання ЛЕЙКІНУ шляхом безперервної в/в інфузії (3 пацієнти) або п/к ін'єкції (2 пацієнти) протягом 28-84 днів у вигляді багаторазових курсів (як оцінювали за допомогою ГМ-КСФ-залежного аналізу проліферації людських клітин). У 5 пацієнтів було порушено кровотворення до введення ЛЕЙКІНУ, і, відповідно, вплив розвитку антисаркомостимних антитіл на нормальне кровотворення не можливо було оцінити.

Дослідження антитіл у 75 пацієнтів з хворобою Крона (захворювання, при якому ЛЕЙКІН не показаний), з нормальним кровотворенням і без інших імуносупресивних препаратів, які отримували ЛЕЙКІН щодня протягом 8 тижнів шляхом підшкірної ін'єкції SC, показали, що у 1 пацієнта (1,3%) були виявлені нейтралізуючі антитіла до саргамостиму (за оцінкою ГМ-КСФ-залежного аналізу проліферації людських клітин).

В експериментальному дослідженні, в якому препарат ЛЕЙКІН застосовувався протягом тривалого періоду, 53 пацієнти з меланомою в стадії

Переклад вірний
Достовірність перекладу

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

повної ремісії (захворювання, при якому ЛЕЙКІН не показаний) отримували ад'ювантну терапію препаратом ЛЕЙКІН 125 мкг/м2 один раз на добу (максимальна доза 250 мкг) з 1-го по 14-й день кожні 28 днів протягом 1 року. Зразки сироватки крові пацієнтів, яких оцінювали на 0-й день, через 2 тижні, 1 місяць та 5 і/або 12 місяців, ретроспективно досліджували на наявність антитіл до сарграмостиму. З 43 пацієнтів, яких можна було оцінити (у яких було відібрано принаймні 3 часові точки після лікування), у 42 (97,7%) були виявлені антитіла, що зв'язують сарграмостим, згідно з аналізом ELISA та підтверджені за допомогою імунопреципітаційного методу. З цих 42 пацієнтів у 41 було отримано достатню кількість зразків, і вони пройшли подальше тестування: у 34 пацієнтів (82,9%) з'явилися нейтралізуючі антитіла до сарграмостиму (за результатами аналізу нейтралізуючих антитіл до репортерного гена люциферази); у 17 (50%) з цих пацієнтів не спостерігалося стійкого фармакодинамічного ефекту ЛЕЙКІНУ на 155-й день лікування, що оцінювалося за кількістю лейкоцитів у крові. Це дослідження надало обмежену оцінку впливу утворення антитіл на безпеку та ефективність препарату ЛЕЙКІН.

Повідомлялося про серйозні алергічні та анафілактоїдні реакції при застосуванні ЛЕЙКІНУ, але частота появи антитіл у таких пацієнтів не оцінювалася.

6.3 Постмаркетинговий досвід

Нижченаведені побічні реакції були виявлені під час післяреєстраційного застосування препарату ЛЕЙКІН у клінічних дослідженнях та/або **постмаркетингових** спостереженнях. Оскільки про ці реакції повідомлялося добровільно з популяції невизначеного розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок з впливом препарату.

- Реакції, пов'язані з інфузією, включаючи задишку, гіпоксію, припливи, гіпотензію, синкопе та/або тахікардію [див. "Застереження" та "Запобіжні заходи" *[див. "Застереження" та "Запобіжні заходи" (5.1)]*.

Серйозні алергічні реакції/підвищена чутливість, включаючи анафілаксію, шкірний висип, кропив'янку, генералізовану еритему та гіперемію *[див. розділ "Застереження" (5.2)]*.

Випоти та синдром протікання капілярів *[див. Застереження та заходи безпеки (5.3)]* Надшлуночкові аритмії *[див. Застереження та заходи безпеки (5.4)]* Лейкоцитоз, включаючи еозинофілію *[див. Застереження та заходи безпеки (5.6)]* Тромбоемболічні явища

Переклад вірний
Достовірність перекладу
гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Федеса М.С.

21.03.2023

Біль, включаючи біль у грудях, животі, спині та суглобах Реакції у місці ін'єкції

7 ВЗАЄМОДІЯ З ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

7.1 Одночасне застосування з продуктами, що індукують мієлопроліферацію

Уникайте одночасного застосування ЛЕЙКІНУ та препаратів, що індукують мієлопроліферацію (таких як літій та кортикостероїди). Такі препарати можуть посилювати мієлопроліферативні ефекти ЛЕЙКІНУ. Часто спостерігайте за пацієнтами, які отримують одночасно ЛЕЙКІН та препарати, що індукують мієлопроліферацію, для виявлення клінічних та лабораторних ознак надмірного мієлопроліферативного ефекту.

8 ВИКОРИСТАННЯ В ПЕВНИХ ГРУПАХ НАСЕЛЕННЯ

8.1 Вагітність

Резюме ризиків

ЛЕЙКІН для ін'єкцій, розчинений бактеріостатичною водою для ін'єкцій, USP, містить 0,9% бензилового спирту, який асоціюється з синдромом задишки у новонароджених та немовлят. Консервант бензиловий спирт може спричинити серйозні побічні реакції та смерть при внутрішньовенному введенні новонародженим та немовлятам. Якщо ЛЕЙКІН необхідний під час вагітності, розведіть ЛЕЙКІН для ін'єкцій тільки зі стерильною водою для ін'єкцій без консервантів *[див. розділи "Спосіб застосування та дози" (2.7) та "Застосування в окремих групах населення" (8.4)]*.

Обмежені дані щодо застосування ЛЕЙКІНУ вагітним жінкам є недостатніми для оцінки пов'язаного з препаратом ризику несприятливих наслідків розвитку плода. За даними досліджень на тваринах, ЛЕЙКІН може спричинити ембріональну шкоду. У дослідженнях репродукції тварин введення ЛЕЙКІНУ вагітним кролицям під час органогенезу призводило до несприятливих наслідків розвитку, включаючи збільшення кількості спонтанних абортів при системних експозиціях, що у ≥1,3 раза перевищували очікувану експозицію для людини при застосуванні рекомендованої дози для людини *[див. дані]*. Проінформувати вагітних жінок про потенційний ризик для плода.

Оціночний фоновий ризик серйозних вроджених вад розвитку та викиднів у зазначеній популяції невідомий. Всі вагітні мають фоновий ризик вроджених вад розвитку, втрат або інших несприятливих наслідків. У загальній популяції США оціночний фоновий ризик серйозних вроджених вад розвитку та викиднів при клінічно діагностованій вагітності становить 2%-4% та 15%-20% відповідно.

Переклад вірний
Достовірність перекладу

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

Дані про тварин

У дослідженні ембріонального розвитку, а також у пренатальному та постнатальному дослідженні вагітним кролицям вводили підшкірно дози ЛЕЙКІНУ в період з 6-го по 19-й день вагітності, з 19-го по 28-й день вагітності або з 19-го дня вагітності до пологів у дозах 25, 70 та 200 мкг/кг/добу. У кролиць, які отримували ЛЕЙКІН у дозі 200 мкг/кг/добу, спостерігалося збільшення кількості спонтанних абортів, пізніх резорбцій та постімплантаційних втрат, а також зменшення кількості життєздатних плодів, середнього розміру приплоду та маси тіла нащадків. При дозі ≤70 мкг/кг/добу жодних побічних ефектів не спостерігалося.

Після першого введення кролям доза 200 мкг/кг/добу відповідає системній експозиції (AUC), що приблизно в 11-25,3 раза перевищує експозицію, яка спостерігається у пацієнтів, які отримували клінічну дозу ЛЕЙКІНУ 250 мкг/м2; однак через вироблення антилейкінових антитіл при повторному введенні AUC у кролів знижувалася до 1,3-5,5 раза порівняно з клінічною експозицією до кінця періодів дозування.

Аналогічно, після першого введення кролям доза 70 мкг/кг/добу відповідає системній експозиції (AUC), що приблизно в 7-11 разів перевищує експозицію, яка спостерігається у пацієнтів, які отримували клінічну дозу ЛЕЙКІНУ 250 мкг/м2; однак через вироблення антилейкінових антитіл при повторному введенні AUC у кролів знижувалася до 1,0-1,2 раза порівняно з клінічною експозицією до кінця періодів дозування.

8.2 Лактація

Резюме ризиків

Немає інформації щодо присутності ЛЕЙКІНУ в людському молоці, вплив на дитину, яку годують груддю, або вплив на вироблення молока. Введення ЛЕЙКІНУ кроликам під час лактації призводило до зниження постнатальної виживаності потомства *[див. дані]*. Через потенційну можливість виникнення серйозних побічних реакцій жінкам, які годують груддю, не рекомендується годувати груддю під час лікування та протягом щонайменше 2 тижнів після введення останньої дози.

Дані

Немає даних щодо присутності ЛЕЙКІНУ в молоці кролиць. Однак у пренатальному та постнатальному дослідженні лактуючим кролицям вводили підшкірно дози ЛЕЙКІНУ в період з 1-го по 14-й день лактації у дозах 25, 70

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу

21.03.2023

та 200 мкг/кг/добу. При дозах ≥25 мкг/кг/добу спостерігалося зниження постнатальної виживаності потомства.

Материнська токсичність також спостерігалася при дозах ЛЕЙКІНУ ≥25 мкг/кг/добу.

Після першого введення кролям доза 25 мкг/кг/добу відповідає системній AUC, що приблизно в 2,6 раза перевищує експозицію, яка спостерігається у пацієнтів, які отримували клінічну дозу ЛЕЙКІНУ 250 мкг/м2, однак через вироблення антилейкінових антитіл при повторному введенні експозиція у кролів знижується до 0,2 раза порівняно з клінічною експозицією до кінця періоду дозування.

8.4 Застосування в педіатрії

Безпека та ефективність препарату ЛЕЙКІН були встановлені у педіатричних пацієнтів віком від 2 років при переливанні аутологічних **клітин-попередників** периферичної крові та трансплантації кісткового мозку, алогенній трансплантації кісткового мозку, а також при лікуванні затримки відновлення нейтрофілів або відторгнення трансплантата. Застосування препарату ЛЕЙКІН за цими показаннями у цій віковій групі ґрунтується на адекватних та **контрольованих** дослідженнях препарату ЛЕЙКІН у дорослих, а також на клінічних даних у 12, 23 та 37 пацієнтів дитячого віку відповідно *[див. розділ "Клінічні дослідження" (14.3, 14.4 та 14.5)]*. Побічні реакції у дітей відповідали тим, про які повідомлялося у дорослої популяції.

Безпека та ефективність препарату ЛЕЙКІН для дітей віком до 2 років при трансплантації аутологічних клітин-попередників периферичної крові та кісткового мозку, алогенної трансплантації кісткового мозку, а також при лікуванні затримки відновлення нейтрофілів або відторгнення трансплантата не встановлені.

Застосування ЛЕЙКІНУ для підвищення виживаності педіатричних пацієнтів, які зазнали гострого опромінення мієлосупресивними дозами (H-ARS), ґрунтується на дослідженнях ефективності, проведених на тваринах, та клінічних даних, що підтверджують застосування ЛЕЙКІНУ у пацієнтів, які отримують аутологічну або алогенну ВМТ для зниження мієлосупресивної хіміотерапії з тотальним опроміненням тіла або без нього. Дослідження ефективності ЛЕЙКІНУ не могли бути проведені у людей з гострим променевим синдромом з етичних та практичних міркувань. Моделювання та імітаційне моделювання були використані для отримання режимів дозування, які, за прогнозами, забезпечать педіатричним пацієнтам експозицію, порівнянну з експозицією, що спостерігається у дорослих, які отримують 7 мкг/кг *[див. розділ "Клінічна фармакологія" (12.3)]*. Доза для пацієнтів дитячого віку базується на масі тіла *[див. "Дозування та застосування" (2.2)]*.

Переклад вірний
Достовірність перекладу

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

Безпека та ефективність у пацієнтів дитячого віку не встановлені:

- Гостра мієлоїдна лейкемія: Відновлення нейтрофілів Індукційна хіміотерапія
- Мобілізація та збір аутологічної периферичної крові та клітин-попередників

Уникайте введення розчинів, що містять бензиловий спирт [ЛЕЙКІН для ін'єкцій, розчинений бактеріостатичною водою для ін'єкцій, USP (0,9% бензиловий спирт)], новонародженим та немовлятам з низькою масою тіла. Натомість вводьте ліофілізований ЛЕЙКІН, відновлений стерильною водою для ін'єкцій, USP *[див. розділ "Спосіб застосування та дози" (2.7)]*.

Серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки та "синдром задишки", спостерігалися у недоношених немовлят у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, які отримували препарати, що містили бензиловий спирт як консервант. У цих випадках дозування бензилового спирту від 99 до 234 мг/кг/добу призводило до високих рівнів бензилового спирту та його метаболітів у крові та сечі (рівні бензилового спирту в крові становили від 0,61 до 1,38 ммоль/л). Додаткові побічні реакції включали поступове неврологічне погіршення, судоми, внутрішньочерепні крововиливи, гематологічні відхилення, **лущення** шкіри, печінкову та ниркову недостатність, гіпотензію, брадикардію та серцево-судинні порушення. Передчасно народжені діти з низькою масою тіла можуть бути більш схильними до розвитку цих реакцій, оскільки вони можуть бути менш здатними до метаболізму бензилового спирту.

Якщо ЛЕЙКІН для ін'єкцій, Розчинений на бактеріостатичній воді для ін'єкцій, USP (0,9% бензиловий спирт), необхідно застосовувати новонародженим та немовлятам з низькою масою тіла при народженні, слід враховувати комбіноване добове метаболічне навантаження бензилового спирту з **всіх** джерел, включаючи ЛЕЙКІН (ЛЕЙКІН для ін'єкцій, розчинений на бактеріостатичній воді для ін'єкцій, USP (0,9% бензиловий спирт), містить 9 мг бензилового спирту на мл). Мінімальна кількість бензилового спирту, при якій можуть виникнути серйозні побічні реакції, невідома *[див. розділ "Спосіб застосування та дози" (2.7)]*.

8.5 Геріатричне застосування

Клінічні дослідження препарату ЛЕЙКІН не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65 років, щоб визначити, чи відрізняється їхня реакція від реакції молодших пацієнтів. Інший зареєстрований клінічний досвід не виявив відмінностей у реакціях між літніми та молодими пацієнтами.

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Дози до 100 мкг/кг/добу (4 000 мкг/м2/добу або в 16 разів вище рекомендованої дози) вводили чотирьом пацієнтам у фазі 1

Переклад вірний
Достовірність перекладу
Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

неконтрольованого клінічного дослідження шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 7-18 днів. Спостерігалося збільшення кількості лейкоцитів до 200 000 кл/мм3. Повідомлялося про задишку, нездужання, нудоту, лихоманку, висип, синусову тахікардію, головний біль та **пропасницю**. Усі ці явища були оборотними після відміни ЛЕЙКІНУ.

У разі передозування слід припинити терапію ЛЕЙКІНОМ і спостерігати за пацієнтом щодо підвищення рівня лейкоцитів та респіраторних симптомів.

11 ОПИС

Сарграмостим - це глікозильований рекомбінантний гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор людини (rhu GM-CSF), вироблений за допомогою технології рекомбінантної ДНК у системі експресії дріжджів (*S. cerevisiae*). Сарграмостим - це глікопротеїн з 127 амінокислот, що характеризується трьома основними молекулярними видами з молекулярною масою 19 500, 16 800 і 15 500 дальтон.

Амінокислотна послідовність сарграмостиму відрізняється від природного ГМ-КСФ людини заміною лейцину в положенні 23, а вуглеводна частина може відрізнятися від нативного білка. Сарграмостим відрізняється від ГМ-КСФ людини однією амінокислотою в положенні 23, де лейцин замінений на аргінін.

ЛЕЙКІН (сарграмостим) для ін'єкцій постачається у вигляді стерильного, без консервантів, ліофілізованого порошку білого кольору в однодозовому флаконі для підшкірного або внутрішньовенного застосування. Кожен однодозовий флакон містить 250 мкг сарграмостиму. Неактивні інгредієнти: манітол (40 мг), сахароза (10 мг) та трометамін (1,2 мг). Розведення з 1 мл відповідного розчинника (стерильна вода для ін'єкцій або бактеріостатична вода для ін'єкцій) дає розчин, що містить 250 мкг/мл сарграмостиму в діапазоні pH 7,1 - 7,7 з об'ємом 1 мл (250 мкг).

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Сарграмостим (GM-CSF) належить до групи факторів росту, так званих колонієстимулюючих факторів, які підтримують виживання, клональну експансію та диференціацію гемопоетичних клітин-попередників. GM-CSF індукує поділ і диференціацію частково фіксованих клітин-попередників у гранулоцитарно-макрофагальному напрямку, що включає нейтрофіли, моноцити/макрофаги та мієлоїдні дендритні клітини.

GM-CSF також здатний активувати зрілі гранулоцити та макрофаги. GM-CSF є мультилінійним фактором і, крім дозозалежного впливу на

Переклад вірний
Достовірність перекладу
гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

мієломоноцитарну лінію, може сприяти проліферації мегакаріоцитарних та еритроїдних попередників.

Однак для індукції повного дозрівання в цих двох лініях потрібні інші фактори. Різні клітинні реакції (тобто поділ, дозрівання, активація) індукуються через зв'язування GM-CSF зі специфічними рецепторами, що експресуються на клітинній поверхні цільових клітин.

Біологічна активність GM-CSF є видоспецифічною. Тому для визначення фармакологічної активності GM-CSF були проведені дослідження in vitro на клітинах кісткового мозку людини. Вплив GM-CSF на клітини кісткового мозку людини in vitro у концентраціях від 1 до 100 нг/мл призводить до проліферації гемопоетичних попередників та утворення чистих гранулоцитарних, чистих макрофагальних та змішаних гранулоцитарно-макрофагальних колоній. Хемотаксична, протигрибкова та протипаразитарна активність гранулоцитів і моноцитів підвищується під впливом GM-CSF in vitro. GM-CSF підвищує цитотоксичність моноцитів по відношенню до певних ліній неопластичних клітин і активує поліморфноядерні нейтрофіли для пригнічення росту пухлинних клітин.

12.2 Фармакодинаміка

ЛЕЙКІН стимулює гемопоетичні клітини-попередники та збільшує продукцію нейтрофілів, еозинофілів, мегакаріоцитів, макрофагів і дендритних клітин. У дорослих пацієнтів з ГМЛ, які проходили індукційну хіміотерапію [див. розділ "Клінічні дослідження" (14.1)], ЛЕЙКІН у добовій дозі 250 мкг/м2 значно скорочував медіану тривалості ANC <500/мм3 на 4 дні та <1000/мм3 на 7 днів після індукції; 75% пацієнтів, які отримували сарграмостим, досягли ANC більше 500/мм3 на 16-й день порівняно з 25-м днем для пацієнтів, які отримували плацебо. Дані досліджень на тваринах та клінічні дані у людей свідчать про кореляцію між експозицією сарграмостиму та тривалістю тяжкої нейтропенії як предиктора ефективності. У дозах 250 мкг/м2 (приблизно 7 мкг/кг у людини вагою 70 кг з площею поверхні тіла 1,96) щоденне лікування ЛЕЙКІНОМ скорочувало тривалість тяжкої нейтропенії.

12.3 Фармакокінетика

Внутрішньовенне введення (В/В)

Пікові концентрації сарграмостиму спостерігалися у зразках крові, отриманих під час або одразу після завершення інфузії ЛЕЙКІНУ.

Підшкірне введення (П/В)

На основі аналізу популяційної фармакокінетики ліофілізованого ЛЕЙКІНУ середня Cmax після введення дози 7 мкг/кг СК (що еквівалентно дозі 250

Переклад вірний
Достовірність перекладу
Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

мкг/м2 у людини вагою 70 кг з площею поверхні тіла 1,96) становила 3,03 нг/мл, а середня AUC0-24 - 21,3 нг-год/мл (таблиця 4). Після повторного підшкірного введення суспензії не відбувається накопичення GM-CSF, а умови стаціонарного стану досягаються після одноразового введення суспензії.

Таблиця 4: Cmax та AUC сарграмостиму в сироватці крові та експозиція (CV%) у людей після підшкірного введення

Тип даних	Доза Сарграмостиму	Формулювання	Кількість здорові суб'єкти	AUC (CV%) (нг-год/мл)	Cmax(CV%) (нг/мл)
Спостереження	6,5 мкг/кг	Ліофілізований ЛЕЙКІН	39	20.4 (28.7%)	3.15 (35.2%)
Моделювання популяційної PK-моделі	7 мкг/кг	Ліофілізований ЛЕЙКІН	500	21.3 (32.6)	3.03 (31.0)

Поглинання

Після п/ш введення ГМ-КСФ виявлявся в сироватці крові рано (15 хв) і досягав максимальних концентрацій у сироватці між 2,5 і 4 год. Абсолютна біодоступність при п/ш введенні, порівняно з в/в введенням, становила 75%.

Розповсюдження/розподіл

Спостережуваний об'єм розподілу після внутрішньовенного (в/в) введення становив 96,8.

Елімінація

ЛЕЙКІН вводили п/ш здоровим дорослим добровольцям, ГМ-КСФ мав кінцевий період напіввиведення 1,4 год. Спостережуваний загальний кліренс/підшкірна біодоступність (CL/F) становив 23 л/год. Специфічні дослідження метаболізму не проводилися, оскільки ЛЕЙКІН є білком і, як очікується, розпадається до малих пептидів та окремих амінокислот.

Особливі групи населення

Дорослі пацієнти, які зазнали гострого опромінення мієлосупресивними дозами (H-ARS)

Фармакокінетика сарграмостиму у дорослих пацієнтів, які зазнали гострого опромінення мієлосупресивними дозами, не вивчалася. Фармакокінетичні дані в опромінених і неопромінених нелюдських приматів та у здорових дорослих людей були використані для визначення доз для людини для пацієнтів, які зазнали гострого опромінення мієлосупресивними дозами.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Федєєва М.С.

21-03-2023

Моделювання та імітація фармакокінетичних даних здорової дорослої людини вказують на те, що експозиції сарграмостиму Cmax та AUC при дозі ЛЕЙКІНУ 7 мкг/кг у пацієнтів, які зазнали гострого опромінення мієлосупресивними дозами, перевищують експозиції сарграмостиму Cmax (97,6% пацієнтів) та AUC (100% пацієнтів) при дозі ЛЕЙКІНУ 7 мкг/кг у приматів, які не є людьми.

Педіатричні пацієнти, які зазнали гострого опромінення мієлосупресивними дозами (H-ARS)

Фармакокінетика сарграмостиму у пацієнтів дитячого віку, які зазнали гострого опромінення мієлосупресивними дозами радіації, була недоступна. Фармакокінетику сарграмостиму у пацієнтів дитячого віку після опромінення мієлосупресивними дозами оцінювали шляхом масштабування фармакокінетичної моделі для дорослої популяції на дитячу популяцію. Прогнозовані моделлю середні значення AUC0-24 при дозах ЛЕЙКІНУ 7, 10 та 12 мкг/кг у дітей вагою понад 40 кг (~підлітки), від 15 до 40 кг (~діти раннього віку) та від 0 до менше 15 кг (~новонароджені та діти раннього віку) відповідно були подібними до значень AUC у дорослих після введення дози 7 мкг/кг.

13 НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Канцерогенез і мутагенез

Дослідження канцерогенності та генетичної токсичності препарату ЛЕЙКІН не проводилися.

Порушення фертильності

ЛЕЙКІН не впливав на фертильність самок кролів до дози 200 мкг/кг/добу.

Токсикологічні дослідження з 6-тижневим впливом ЛЕЙКІНУ на статевозрілих самок і самців мавп циномольгус не виявили ознак ураження репродуктивних органів у самців або самок, які б свідчили про порушення фертильності при дозі до 200 мкг/кг/добу. При дозі 200 мкг/кг AUC ЛЕЙКІНУ у 8,8-11,4 раза (мавпи) та у 2,0-25,3 раза (кролі) перевищувала експозицію у людей при рекомендованій клінічній дозі 250 мкг/м2.

Після першого введення доза 200 мкг/кг/добу відповідає AUC приблизно в 11,4 (мавпи) та 25,3 (кролики) рази більшій, ніж у пацієнтів, які отримували клінічну дозу ЛЕЙКІНУ 250 мкг/м2; однак через вироблення антилейкінових антитіл при повторному введенні AUC зменшується до

У 8,8 (мавпи) та 2,0 (кролі) рази вище клінічної експозиції до кінця періодів дозування.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
[illegible] І.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу
гарантую

21.03.2023

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.1 Зниження ефективності індукційної хіміотерапії гострої мієлогенної лейкемії

Ефективність препарату ЛЕЙКІН у лікуванні AML оцінювали в багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (дослідження 305) за участю 99 вперше діагностованих дорослих пацієнтів віком 55-70 років, які отримували індукцію з консолідацією або без неї. Комбінація стандартних доз даунорубіцину (1-3-й дні) та ара-С (1-7-й дні) вводилася під час індукції, а висока доза ара-С вводилася в 1-6-й дні як єдиний курс консолідації, якщо вона призначалася. Оцінка стану кісткового мозку проводилася на 10-й день після закінчення індукційної хіміотерапії. Якщо гіпоплазії з <5% бластів не було досягнуто, пацієнти негайно отримували другий цикл індукційної хіміотерапії. Якщо кістковий мозок був гіпоплазованим з <5% бластів на 10-й день або через чотири дні після другого циклу індукційної хіміотерапії, ЛЕЙКІН (250 мкг/м2/добу) або плацебо вводили внутрішньовенно протягом чотирьох годин кожного дня, починаючи через чотири дні після завершення хіміотерапії. Введення досліджуваного препарату продовжували до досягнення ANC ≥1500 кл/мм3 протягом трьох днів поспіль або максимум 42 днів. ЛЕЙКІН або плацебо також призначали після одноразового курсу консолідуючої хіміотерапії, якщо вона проводилася (через 3-6 тижнів після індукції відновлення нейтрофілів). При рецидиві лейкемії препарат негайно відміняли, якщо виникав лейкоз.

ЛЕЙКІН значно скоротив медіану тривалості ANC <500 кл/мм3 на 4 дні та <1000 кл/мм3 на 7 днів завдяки зниженню індукції (див. таблицю 5). Серед пацієнтів, які отримували ЛЕЙКІН, 75% досягли ANC >500 кл/мм3 на 16-й день, порівняно з 25-м днем у пацієнтів, які отримували плацебо. Частка пацієнтів, які отримували один цикл (70%) або два цикли (30%) індукції, була однаковою в обох групах лікування. ЛЕЙКІН значно скоротив медіану часу до відновлення нейтрофілів незалежно від того, чи проводився один цикл (12 проти 15 днів) або два цикли (14 проти 23 днів) індукційної хіміотерапії. Медіана часу до тромбоцитів (>20 000 кл/мм3) та незалежність від трансфузії еритроцитів суттєво не відрізнялися між групами лікування.

Таблиця 5: Гематологічне відновлення (у днях) у пацієнтів з AML: Індукція

Набір даних	ЛЕЙКІН n=52a Медіана (25%, 75%)	Плацебо n=47 Медіана (25%, 75%)	p-значенняb
ANC >500/мм3 c	13 (11, 16)	17 (13, 25)	0.009

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
М.С.

21.03.2023

ANC >1000/мм3 d	14 (12, 18)	21 (13, 34)	0.003
PLT >20 000/мм3 e	11 (7, 14)	12 (9, >42)	0.10
RBCf	12 (9, 24)	14 (9, 42)	0.53

a Пацієнти з відсутніми даними пройшли цензуру
b p = Узагальнений Вілкоксона
c 2 пацієнти, які отримували ЛЕЙКІН та 4 пацієнти, які отримували плацебо, мали відсутні значення
d 2 пацієнти, які отримували ЛЕЙКІН, та 3 пацієнти, які отримували плацебо, мали пропущені значення
e У 4 пацієнтів, які отримували плацебо, були відсутні значення
f 3 пацієнти, які отримували ЛЕЙКІН, та 4 пацієнти, які отримували плацебо, мали пропущені значення

Під час фази консолідації лікування ЛЕЙКІН не скорочував медіану часу до відновлення ANC до 500 кл/мм3 (13 днів) або 1000 кл/мм3 (14,5 днів) порівняно з плацебо. Не було суттєвих відмінностей у часі відсутності потреби трансфузії тромбоцитів та еретроцитів

Частота тяжких інфекцій та смертей, пов'язаних з інфекціями, значно знизилася у пацієнтів, які отримували ЛЕЙКІН. Під час індукції або консолідації 27 з 52 пацієнтів, які отримували ЛЕЙКІН, і 35 з 47 пацієнтів, які отримували плацебо, мали принаймні одну інфекцію 3, 4 або 5 ступеня (p=0,02). Двадцять п'ять пацієнтів, які отримували ЛЕЙКІН, і 30 пацієнтів, які отримували плацебо, зазнали тяжких і смертельних інфекцій лише під час індукції. У групі ЛЕЙКІН було значно менше смертей від інфекційних причин (3 проти 11, p=0,02). Більшість смертей у групі плацебо були пов'язані з грибковими інфекціями, основною з яких була пневмонія.

14.2 Мобілізація та збір аутологічних клітин-попередників периферичної крові

Було проведено ретроспективний огляд даних дорослих пацієнтів з онкологічними захворюваннями, яким проводили пересадку клітин-попередників периферичної крові (PBPC) в одному центрі трансплантації. Мобілізацію PBPC і відновлення мієлоїдного ряду після трансплантації порівнювали між чотирма групами пацієнтів (n=196), які отримували ЛЕЙКІН для мобілізації, та історичною контрольною групою, яка не отримувала жодного лікування для мобілізації [клітини-попередники, отримані шляхом лейкаферезу без мобілізації (n=100)]. Послідовні когорти отримували ЛЕЙКІН. Когорти відрізнялися за дозою (125 або 250 мкг/м2/добу), шляхом введення (в/в протягом 24 годин або п/ш) та застосуванням ЛЕЙКІНУ після трансплантації. Лейкаферез розпочинали для всіх мобілізаційних груп після того, як WBC досягали 10 000 кл/мм3. Лейкаферез продовжували до досягнення мінімальної кількості мононуклеарних клітин (MNC) (6,5 або 8,0 × 108/кг маси тіла) та мінімальної кількості аферезів (5-8). Обидві мінімальні вимоги варіювалися залежно від когорти лікування та запланованого режиму кондиціонування. Якщо суб'єктам не вдавалося досягти рівня лейкоцитів 10 000 кл/мм3 на 5-й день, замість ЛЕЙКІНУ вводили інший цитокін.

Переклад вірний
Достовірність перекладу

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

Помітні мобілізаційні ефекти спостерігалися у пацієнтів, які отримували вищу дозу ЛЕЙКІНУ (250 мкг/м2) або в/в (n=63), або в/в (n=41). WBC пацієнтів, які отримували дозу 250 мкг/м2/добу, мали значно вищу кількість гранулоцитарно-макрофагальних колонієутворюючих одиниць (CFU-GM), ніж у пацієнтів, які отримували лікування без мобілізації. Середнє значення після розморожування становило 11,41 × 104 CFU-GM/кг для пацієнтів, мобілізованих ЛЕЙКІНОМ, порівняно з 0,96 × 104/кг у немобілізованій групі. Аналогічна різниця спостерігалася в середній кількості еритроцитарних одиниць, що розпадаються (BFU-E) (23,96 × 104/кг для пацієнтів, мобілізованих з дозою ЛЕЙКІН 250 мкг/м2, введеною SC, проти 1,63 × 104/кг для немобілізованих пацієнтів).

Також було проведено другий ретроспективний аналіз даних пацієнтів, яким проводили РВРС в іншому єдиному центрі трансплантації. ЛЕЙКІН вводили в дозі 250 мкг/м2/добу один раз на день (n=10) або двічі на день (n=21) до завершення аферезу. Аферез починали на 5-й день введення ЛЕЙКІНУ і продовжували до досягнення цільової кількості МНС 9 × 108/кг або кількості CD34+ клітин 1 × 106/кг. Не було ніякої різниці в кількості CD34+ кл у пацієнтів, які отримували ЛЕЙКІН один або два рази на день.

14.3 Аутологічна периферична кров та кістковий мозок

Трансплантація

Ефективність ЛЕЙКІНУ для прискорення відновлення мієлоїдного ряду при застосуванні аутологічної ПСКК була встановлена в ретроспективному огляді, наведеному вище. Після трансплантації мобілізовані пацієнти мали коротший час відновлення нейтрофілів і менше днів між трансплантацією та останньою трансфузією тромбоцитів порівняно з немобілізованими пацієнтами.

Відновлення нейтрофілів (ANC >500 кл/мм3) відбувалося швидше у пацієнтів, які отримували

ЛЕЙКІН для трансплантації РВРС з ЛЕЙКІН-мобілізованими клітинами (див. Таблицю 6). Мобілізовані пацієнти також мали менше днів до останньої трансфузії тромбоцитів і останньої трансфузії еритроцитів, а також меншу тривалість госпіталізації, ніж немобілізовані пацієнти.

Таблиця 6: Відновлення ANC та тромбоцитів після трансплантації РВРС

	ЛЕЙКІН Маршрут для мобілізації	**Лейкін після трансплантації**	**Медіанний день ANC >500 се ls/mm3**	**Середній день останнього переливання тромбоцитів**
Без мобілізації	-	Ні.	29	28
ЛЕЙКІН 250 мкг/м2	IV	Ні.	21	24

Переклад вірний
Достовірність перекладу

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21-03-2023

IV	Так.	12	12	19
SC	Так.	12	12	17

Ефективність препарату ЛЕЙКІН щодо часу відновлення мієлоїду при проведенні аутологічної ВМТ була встановлена в трьох одноцентрових, рандомізованих, плацебо-контрольованих і подвійних сліпих дослідженнях (дослідження 301, 302 і 303) у дорослих і дітей, які проходили аутологічну ВМТ з приводу лімфоїдних злоякісних новоутворень. Загалом у цих трьох дослідженнях було залучено 128 пацієнтів (65 пацієнтів, які отримували препарат ЛЕЙКІН, 63 пацієнти, які отримували плацебо). Середній вік становив 38 років (діапазон 3-62 роки), а 12 пацієнтів були молодше 18 років. Більшість пацієнтів мали лімфоїдні злоякісні новоутворення (87 NHL, 17 ALL), 23 пацієнти мали лімфому Ходжкіна і один пацієнт мав AML. У 72 пацієнтів з NHL або ALL збір кісткового мозку перед зберіганням був очищений одним з декількох моноклональних антитіл. Для обробки кісткового мозку in vitro не використовували жодних хімічних агентів. Підготовчі схеми в трьох дослідженнях включали циклофосфамід (загальна доза 120-150 мг/кг) і загальне опромінення тіла (загальна доза 1 200-1 575 рад). Інші схеми, що застосовувалися у пацієнтів з хворобою Ходжкіна та MHL без променевої терапії, складалися з трьох або більше препаратів у комбінації (виражені у вигляді сумарної дози): цитозин арабінозид (400 мг/м2) і кармустин (300 мг/м2), циклофосфамід (140-150 мг/кг), гідроксисечовина (4,5 грама/м2) та етопозид (375-450 мг/м2).

Порівняно з плацебо, застосування препарату ЛЕЙКІН у двох дослідженнях (дослідження 301: 44 пацієнти, 23 з яких отримували лікування препаратом ЛЕЙКІН, та дослідження 303: 47 пацієнтів, 24 з яких отримували лікування препаратом ЛЕЙКІН) значно покращило нижчі гематологічні та клінічні кінцеві точки: час до відновлення нейтрофілів, тривалість госпіталізації та досвід інфікування або застосування антибактеріальних препаратів. У третьому дослідженні (дослідження 302: 37 пацієнтів, які перенесли аутологічну ВМТ, 18 отримували ЛЕЙКІН) спостерігалася позитивна тенденція до більш раннього мієлоїдного приживлення на користь ЛЕЙКІНУ. Це останнє дослідження відрізнялося від двох інших тим, що в ньому брала участь велика кількість пацієнтів з лімфомою Ходжкіна, які перед забором аутологічного кісткового мозку також отримували інтенсивну променеву та хіміотерапію. У подальшому комбінованому аналізі трьох досліджень ці дві підгрупи (NHL та ALL проти лімфоми Ходжкіна) представлені окремо.

Пацієнти з лімфоїдними злоякісними новоутвореннями (неходжкінська лімфома та гострий лімфобластний лейкоз)

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

Відновлення кількості нейтрофілів (ANC ≥500 кл/мм3) у 54 пацієнтів з NHL або ALL, які отримували ЛЕЙКІН у дослідженнях 301, 302 і 303, спостерігалося на 18-й день, а у 50 пацієнтів, які отримували плацебо, - на 24-й день (див. таблицю 7). Середня тривалість госпіталізації становила на шість днів коротше у групі ЛЕЙКІНУ, ніж у групі плацебо. Середня тривалість інфекційних епізодів (визначених як лихоманка і нейтропенія; або дві позитивні культури одного і того ж організму; або лихоманка >38°C і одна позитивна культура крові; або клінічні ознаки інфекції) була на три дні меншою в групі лікування препаратом ЛЕЙКІН. Середня тривалість прийому антибактеріальних препаратів у посттрансплантаційному періоді була на чотири дні коротшою у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ЛЕЙКІН, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.

Таблиця 7: Аутологічна BMT: комбінований аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень відповідей у пацієнтів з НХЛ та ВСІ медіани (дні)

	ANC ≥500 ce ls /mm3	ANC ≥1000 ce ls /mm3	Тривалість госпіталізації	Тривалість інфікування	Тривалість антибактеріальної терапії
ЛЕЙКІН n=54	18a, б	24a, б	25a	1a	21a
Плацебо n=50	24	32	31	4	25

a p <0,05 хі-квадрат Вілкоксона або Кокрана-Мантеля-Хензеля RIDIT
b p <0.05 Log rank

14.4 Логічна трансплантація кісткового мозку

Багатоцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження (дослідження 9002) було проведено з метою оцінки безпеки та ефективності препарату ЛЕЙКІН для сприяння відновленню кровотворення при логенній BMT. У дослідженні взяли участь 109 дорослих та дітей (53 пацієнти, які отримували ЛЕЙКІН, 56 - плацебо). Середній вік становив 34,7 року (діапазон 2,2-65,1 року). Двадцять три пацієнти (11 ЛЕЙКІН, 12 плацебо) були віком 18 років або молодше. Шістдесят сім пацієнтів мали мієлоїдні злоякісні новоутворення (33 AML, 34 CML), 17 - лімфоїдні злоякісні новоутворення (12 ALL, 5 NHL), троє пацієнтів мали хворобу Ходжкіна, шестеро - множинну мієлому, дев'ятеро - мієлодиспластичні захворювання і семеро пацієнтів мали апластичну анемію. У 22 пацієнтів в одному з семи центрів дослідження кістковий мозок був виснажений Т-лімфоцитами. Препарати включали циклофосфамід, бусульфан, цитозин арабінозид, етопозид, метотрексат, кортикостероїди та аспарагіназу. Деякі пацієнти також отримували загальне опромінення тіла, селезінки або яєчок. Первинна профілактика GBHD включала циклоспорин і кортикостероїд.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"

21.03.2023

Прискорення мієлоїдного приживлення було пов'язане зі значними лабораторними та клінічними перевагами. Порівняно з плацебо, введення ЛЕЙКІНУ значно покращило на: час до приживлення нейтрофілів, тривалість госпіталізації, кількість пацієнтів з бактеріємією та загальну частоту інфекцій (див. Таблицю 8).

Таблиця 8: Логічний BMT: аналіз даних з плацебо-контрольованих клінічних досліджень Медіанні значення (дні або кількість пацієнтів)

	ANC ≥500 ce ls /mm3	ANC ≥1000 ce ls /mm3	Кількість пацієнтів з інфекціями	Кількість пацієнтів з бактеріємією	Дні госпіталізації
ЛЕЙКІН n=53	**13a**	**14a**	**30a**	**9b**	**25a**
Плацебо n=56	**17**	**19**	**42**	**19**	**26**

a p <0,05 узагальнений критерій Вілкоксона
b p <0,05 простий критерій хі-квадрат

Середній час відновлення мієлоїдів (ANC ≥500 клітин/мм3) у 53 пацієнтів, які отримували ЛЕЙКІН була на 4 дні меншою, ніж у 56 пацієнтів, які отримували плацебо (див. Таблицю 8) Кількість пацієнтів з бактеріємією та інфекцією була значно меншою в групі ЛЕЙКІНУ порівняно з групою плацебо (9/53 проти 19/56 та 30/53 проти 42/56 відповідно). Існувала низка вторинних лабораторних та клінічних кінцевих точок. З них лише частота розвитку тяжкого мукозиту (3/4 ступеня) була достовірно покращена в групі ЛЕЙКІНУ (4/53) порівняно з групою плацебо (16/56) при p<0,05. Пацієнти, які отримували лікування препаратом ЛЕЙКІН, також мали меншу середню тривалість внутрішньовенних інфузій антибіотиків після трансплантації та меншу середню кількість днів до останнього переливання тромбоцитів і еритроцитарної маси порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, але жодна з цих відмінностей не досягла статистичної значущості.

14.5 Лікування затримки відновлення нейтрофілів або відторгнення трансплантата після логенної або аутологічної трансплантації кісткового мозку

Історико-контрольне дослідження (дослідження 501) було проведено у пацієнтів з невдачею трансплантата після лонгенної або аутологічної NHL, щоб визначити, чи покращує ЛЕЙКІН виживаність після невдачі NHL.

У дослідженні брали участь три категорії пацієнтів:

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

1. пацієнтам із затримкою відновлення нейтрофілів (ANC ≤100 кл/мм3 на 28-й день після трансплантації);

2. пацієнти із затримкою відновлення нейтрофілів (ANC ≤100 кл/мм3 на 21-й день після трансплантації) та з ознаками активної інфекції; та

3. пацієнти, які втратили трансплантат кісткового мозку після транзиторного відновлення нейтрофілів (що проявляється середнім рівнем ANC ≥500 кл/мм3 протягом щонайменше одного тижня та втратою приживлення з ANC <500 кл/мм3 протягом щонайменше одного тижня після 21-го дня після трансплантації).

Загалом 140 дорослих та дитячих пацієнтів з 35 установ отримували лікування препаратом ЛЕЙКІН та оцінювалися у порівнянні зі 103 пацієнтами з історичного контролю з однієї установи. Сто шістдесят три пацієнти мали лімфоїдну або мієлоїдну лейкемію, 24 пацієнти - NHL, 19 пацієнтів - хворобу Ходжкіна та 37 пацієнтів - інші захворювання, такі як апластична анемія, мієлодисплазія або негематологічні злоякісні пухлини. Більшість пацієнтів (223 з 243) до підготовки до трансплантації отримували попередню хіміотерапію з променевою терапією або без неї та/або імунотерапію. Середній вік пацієнтів, яким проводили трансплантацію, становив 27 років (діапазон 1-66 років). Тридцять сім пацієнтів були молодше 18 років.
Стоденна виживаність була покращена на користь пацієнтів, які отримували ЛЕЙКІН при відмові трансплантата при аутологічній або логенній NHL. Крім того, медіана виживання була покращена більш ніж удвічі. Медіана виживання пацієнтів, які отримували лікування препаратом ЛЕЙКІН після відторгнення аутологічного трансплантата, становила 474 дні порівняно з 161 днем у пацієнтів з історії хвороби. Аналогічно, після логенної невдачі медіана виживання становила 97 днів при лікуванні препаратом ЛЕЙКІН і 35 днів в історичній контрольній групі. Покращення виживання було кращим у пацієнтів з меншою кількістю уражених органів. Оцінка поліорганної недостатності (MOF) - це клінічна та лабораторна оцінка семи основних систем органів: серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкової, гематологічної, ниркової, печінкової та неврологічної. Медіана виживаності за категоріями MOF представлена в Таблиці 9.

Таблиця 9: Медіана виживання за категоріями поліорганної недостатності (MOF) Медіана виживання (дні)

	Мінфін ≤2 органи	**Мінфін >2 органів**	**Мінфін (об'єднує обидві групи)**
Аутологічна ВМТ			
ЛЕЙКІН	474 (n=58)	78.5 (n=10)	474 (n=68)
Історичний	165 (n=14)	39 (n=3)	161 (n=17)
Логічний ВМТ			

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"

31.03.2023

ЛЕЙКІН	174 (n=50)	27 (n=22)	97 (n=72)
Історичний	52.5 (n=60)	15.5 (n=26)	35 (n=86)

14.6 Гостре опромінення мієлосупресивними дозами радіації (H-ARS)

Дослідження ефективності препарату ЛЕЙКІН у людей з гострим променевим синдромом не могли бути проведені з етичних міркувань та з міркувань доцільності. Застосування препарату ЛЕЙКІН при **H-ARS** ґрунтувалося на дослідженнях ефективності, проведених на тваринах, та даних, що підтверджують вплив препарату ЛЕЙКІН на тяжку нейтропенію у пацієнтів, які отримують аутологічну або алогенну ВМТ для зниження мієлосупресивної хіміотерапії з тотальним опроміненням тіла або без нього, а також у пацієнтів з гострим мієлогенним лейкозом для зниження мієлосупресивної хіміотерапії [див. розділ "Спосіб застосування та дози" (2.1 - 2.6)].

Рекомендована доза ЛЕЙКІНУ для дорослих, які зазнали мієлосупресивних доз опромінення, становить 7 мкг/кг у вигляді одноразової щоденної ін'єкції [див. розділ "Спосіб застосування та дози" (2.6)]. Режим дозування 7 мкг/кг базується на популяційному моделюванні та імітаційному аналізі. Очікується, що експозиція сарграмостиму, пов'язана з дозою 7 мкг/кг для дорослих, буде вищою, ніж експозиція сарграмостиму в неклінічному дослідженні ефективності, і тому очікується, що препарат забезпечить достатню фармакодинамічну активність для лікування людей, які зазнали впливу мієлосупресивних доз опромінення [див. розділ "Клінічна фармакологія" (12.3)]. Безпека ЛЕЙКІНУ в дозі 250 мкг/м2/добу (приблизно 7 мкг/кг) була оцінена на основі клінічного досвіду відновлення мієлоїдного кровотворення у пацієнтів після аутологічної або логічної ВМТ та у пацієнтів з AML [див. розділ "Побічні реакції" (6.1)].

Ефективність препарату ЛЕЙКІН вивчали в рандомізованому, сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні на моделі променевого ураження нелюдських приматів. Макаки-резуси (50% самців) були рандомізовані в контрольну (n = 36) або досліджувану (n = 36) групи. Тварин піддавали загальному опроміненню тіла в дозі, яка була летальною для 50%-60% тварин (655 cGy) на 60-й день після опромінення (летальна доза [LD] 50-60/60). Починаючи з 48 ± 1 години після опромінення, тварини отримували щоденні ін'єкції плацебо (стерильна вода для ін'єкцій),USP) або ЛЕЙКІНУ (7 мкг/кг/добу). Сліпе лікування було припинено, коли один з дотримано критеріїв зниження: ANC ≥1,000 кл/мм3 протягом 3 днів поспіль або якщо ANC ≥1,000 кл/мм3 ≥10 000 кл/мм3. Тварини отримували мінімальну підтримуючу терапію, яка включала профілактичний антибіотик,

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

протиблювотний засіб, анальгетики та парентеральні рідини. Цілісна кров, препарати крові та індивідуальні антибіотики не надавалися.

ЛЕЙКІН достовірно (p=0,0018) збільшував виживаність на 60-й день у опромінених нелюдських приматів: 78% виживання (28/36) у групі ЛЕЙКІН порівняно з 42% виживання (15/36) у контрольній групі.

У цьому ж дослідженні дослідницька групу з 36 макак-резусів, рандомізованих на контрольну (n=18) і лікувальну (n=18) групи, була піддана тотальному опроміненню тіла в дозі, яка була смертельною для 70-80% тварин (713 cGy) на 60-й день після опромінення. ЛЕЙКІН збільшував виживання на 60-й день в опромінених нелюдських приматів: 61% виживання (11/18) у групі ЛЕЙКІН порівняно з 17% виживання (3/18) у контрольній групі.

16 ЯК ПОСТАЧАЄТЬСЯ/ЗБЕРІГАЄТЬСЯ ТА ОБРОБЛЯЄТЬСЯ

Як постачається

ЛЕЙКІН (сарграмостим) для ін'єкцій - це стерильний, без консервантів, білий ліофілізований порошок, що постачається в картонній коробці, яка містить п'ять одноразових флаконів по 250 мкг. (NDC 71837- 5843-5).

Зберігання та транспортування

Зберігайте флакони з препаратом ЛЕЙКІН у холодильнику при температурі від 2°C до 8°C (від 36°F до 46°F) в оригінальній картонній упаковці для захисту від світла. Не заморожувати і не струшувати. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на флаконі.

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Порадьте пацієнту ознайомитися з маркуванням для пацієнта, затвердженим FDA (Інформація для пацієнта).

ЛЕЙКІН слід застосовувати під керівництвом і наглядом медичного працівника. Однак, якщо лікар вирішить, що ЛЕЙКІН можна застосовувати поза лікарнею або офісом, особи, які будуть вводити ЛЕЙКІН, повинні бути проінструктовані щодо належної дози, способу відновлення та введення ЛЕЙКІНУ [див. розділ "Спосіб застосування та дози" (2.7)]. Якщо препарат призначено для домашнього застосування, пацієнта слід проінструктувати про важливість належної утилізації та застерегти від повторного використання голок, шприців, лікарського засобу та розчинника. Для утилізації використаних голок пацієнт повинен використовувати стійкий до проколів контейнер.

Проінформуйте пацієнтів про наявні та потенційні ризики при застосуванні ЛЕЙКІНУ:

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу

11.03.2023

- Серйозні алергічні реакції [див. Застереження та запобіжні заходи (5.1)]
- Реакції, пов'язані з інфузією [див. Застереження та запобіжні заходи (5.2)].
- Ризик тяжкої мієлосупресії при введенні ЛЕЙКІНУ протягом 24 годин після хіміо- або променевої терапії [див. розділ "Застереження та запобіжні заходи" (5.3)].
- Випоти та синдром капілярного витоку [див. "Застереження" (5.4)]
- Надшлуночкові аритмії [див. "Застереження" (5.5)]
- Лейкоцитоз, включаючи еозинофілію [див. "Застереження" (5.6)]
- Потенційний вплив на злоякісні клітини [див. "Застереження" (5.7)].
- Біль, включаючи біль у грудях, животі, спині та суглобах [див. розділ "Побічні реакції" (6.1)].
- Тромбоемболічні явища [див. розділ "Побічні реакції" (6.3)].
- Ембріофетальна токсичність: Проінформувати жінок з репродуктивним потенціалом про те, що ЛЕЙКІН може завдати шкоди плоду, а також проінформувати лікаря про відому або підозрювану вагітність [див. розділ "Застосування у специфічних групах населення" (8.1)].
- Лактація: Рекомендувати жінкам, які годують груддю, не годувати груддю під час лікування та протягом щонайменше 2 тижнів після останньої дози [див. розділ "Особливості застосування" (8.2)].
- Повідомте пацієнтам, які зазнали гострого опромінення мієлосупресивними дозами (H-ARS), що дослідження ефективності препарату ЛЕЙКІН за цим показанням не могли бути проведені на людях з етичних міркувань та міркувань доцільності, і що, отже, схвалення цього застосування ґрунтувалося на дослідженнях ефективності, проведених на тваринах [див. розділ "Клінічні дослідження" (14.6)].

Проінструктувати пацієнтів, які самостійно застосовують ЛЕЙКІН:

- Не використовуйте повторно голки, шприци або невикористані частини флаконів
- Низькі місцеві вимоги щодо належної утилізації використаних шприців, голок та невикористаних флаконів

ЛЕЙКІН® є зареєстрованою торговою маркою, ліцензією на яку володіє компанія Partner Therapeutics, Inc. Partner Therapeutics є зареєстрованою торговою маркою компанії Partner Therapeutics, Inc.

Вироблено компанією Partner Therapeutics, Inc., Lexington, MA 02421
Ліцензія США № 2087

©2020 Partner Therapeutics, Inc. Всі права захищені. AW009-00

Телефон: 1-888-4RX-LEUKINE®

Переклад вірний
Достовірність перекладу
посвідчую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * Київ
"УКРФАРМГРУП"
Ідентифікаційний код

11.05.2022 р.

Інформація про пацієнта
ЛЕЙКІН® (loo-kine)

ЛЕЙКІН® (loo-kine) (сарграмостим) для ін'єкцій	ЛЕЙКІН® (loo-kine) (сарграмостим) для ін'єкцій

Що таке ЛЕЙКІН?
ЛЕЙКІН - це штучна форма гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF). GM-CSF - це речовина, що виробляється організмом. Він стимулює ріст певних лейкоцитів, які відіграють важливу роль у боротьбі організму з інфекціями.
Гостра променева хвороба: Ефективність ЛЕЙКІНУ для цього застосування тільки вивчалася
на тваринах, тому що його не можна було вивчати на людях.

Не приймайте ЛЕЙКІН, якщо у вас була серйозна алергічна реакція на людський GM-CSF, такий як сарграмостим, продукти, виготовлені з дріжджів, або будь-який з інгредієнтів, що входять до складу ЛЕЙКІНУ. Повний список інгредієнтів, що входять до складу препарату ЛЕЙКІН, наведено в кінці цієї листівки.

Перед початком прийому ЛЕЙКІНУ повідомте свого лікаря про всі ваші медичні стани, в тому числі про те, чи є у вас:
захворювання серця або легенів є несприйнятливими до бензилового спирту вагітні або плануєте завагітніти.
Невідомо, чи може ЛЕЙКІН зашкодити вашій майбутній дитині. Дивіться розділ "Які можливі побічні ефекти ЛЕЙКІНУ?".
Поговоріть зі своїм лікарем про те, який тип ЛЕЙКІНУ підходить саме вам. годуєте грудьми або плануєте годувати грудьми. Невідомо, чи проникає ЛЕЙКІН у грудне молоко. Не годуйте груддю під час лікування та принаймні протягом 2 тижнів після введення останньої дози препарату ЛЕЙКІН.
Повідомте свого лікаря про всі ліки, які ви приймаєте, включаючи рецептурні та безрецептурні препарати, вітаміни та рослинні добавки.

Як я отримаю ЛЕЙКІН?
ЛЕЙКІН випускається у двох формах: у вигляді розчину або у вигляді порошку для ін'єкцій. ЛЕЙКІН вводиться лікарем у вигляді ін'єкції під шкіру (підшкірна ін'єкція).
Якщо ваш лікар вирішить, що підшкірні ін'єкції можна робити вдома вам або вашому опікуну, зверніться до детальної "Інструкції із застосування", що додається до вашого препарату ЛЕЙКІН, для отримання інформації про те, як розрахувати та ввести дозу препарату ЛЕЙКІН.
Якщо лікар виписав вам ЛЕЙКІН для ін'єкцій (порошок) для змішування, ретельно дотримуйтесь інструкцій лікаря щодо зберігання, змішування, приготування та введення препарату.
Перед застосуванням препарату ЛЕЙКІН вам та вашому лікарю слід показати, як готувати та вводити його, щоб ви знали, як це робити.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєв М.С.

Переклад вірний
Достовірність перекладу
21.03.2023

Ваш лікар скаже вам, скільки ЛЕЙКІНУ вводити і коли. Не змінюйте дозу та не припиняйте введення препарату ЛЕЙКІН, якщо ваш лікар не скаже вам про це.

Якщо ви також отримуєте хіміотерапію або променеву терапію, дозу препарату ЛЕЙКІН слід вводити **щонайменше за 24 години або через 24 години після** хіміотерапії та **щонайменше за 24 години** до променевої терапії. Ваш лікар зробить аналіз крові для контролю рівня лейкоцитів і, за необхідності, відкоригує дозу ЛЕЙКІНУ.

Якщо ви отримуєте ЛЕЙКІН через те, що раптово (гостро) зазнали впливу радіації, яка може вплинути на ваш кістковий мозок (гострий променевий синдром), вам потрібно буде здавати аналізи крові приблизно кожні 3 дні під час лікування ЛЕЙКІНОМ, щоб контролювати рівень **лейкоцитів**, доки він не повернеться до норми.

Якщо вашій дитині необхідно вводити ЛЕЙКІН при гострому променевому синдромі, **дотримуйтесь** інструкцій лікаря. Ін'єкція ЛЕЙКІНУ містить консервант бензиловий спирт.

Якщо ви пропустили дозу препарату ЛЕЙКІН, поговоріть зі своїм лікарем про те, коли слід ввести наступну дозу.

Які можливі побічні ефекти ЛЕЙКІНУ? ЛЕЙКІН може викликати серйозні побічні ефекти, зокрема:

Серйозні алергічні реакції. ЛЕЙКІН може викликати серйозні алергічні реакції, які можуть бути тяжкими. Негайно зверніться за медичною допомогою, якщо у вас з'явилися будь-які з ознак або симптомів серйозної алергічної реакції на ЛЕЙКІН, зокрема: шкірний висип по всьому тілу, кропив'янка, утруднене дихання, хрипи, набряк навколо рота або очей, прискорене серцебиття, пітливість, запаморочення або відчуття слабкості.

Реакції, пов'язані з інфузією. Коли ЛЕЙКІН вводиться у вигляді інфузії, він може викликати реакції під час або відразу після інфузії. Негайно повідомте свого лікаря або медсестру, якщо у вас з'явилося утруднене дихання, почервоніння шкіри, прискорений пульс, запаморочення або ви відчули непритомність під час або відразу після інфузії.

Занадто багато рідини в організмі (затримка рідини) та синдром капілярного витоку. ЛЕЙКІН може призвести до того, що в організмі накопичується забагато рідини, і вона може витікати з кровоносних судин у тканини організму. Це може статися будь-де в організмі, в тому числі навколо серця та легенів. Цей стан називається "синдромом **капілярного просочування**" (CLS). CLS може швидко викликати у вас симптоми, які можуть стати небезпечними для життя. Негайно зверніться за невідкладною медичною допомогою, якщо у вас з'явився будь-який з наступних симптомівдля полегшення симптомів:

набряклість або припухлість стоп або щиколоток, а також
сечовипускання рідше, ніж зазвичай набряклість у ділянці шлунка (живота) та відчуття переповненості шлунка
раптове збільшення ваги

Переклад вірний
Достовірність перекладу
гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

болі в ногах або ступнях
утруднене дихання
запаморочення або відчуття слабкості
загальне відчуття втоми

Порушення серцевого ритму. Під час лікування препаратом ЛЕЙКІН можуть виникати порушення серцевого ритму, особливо у людей з порушеннями серцевого ритму в анамнезі.

Підвищений рівень лейкоцитів. ЛЕЙКІН може спричинити підвищення рівня лейкоцитів у крові (лейкоцитоз). Ваш лікар **буде** перевіряти вашу кров під час лікування препаратом ЛЕЙКІН.

Ризики застосування ЛЕЙКІНУ новонародженим, дітям з низькою вагою при народженні та вагітним жінкам. Деякі форми ЛЕЙКІНУ можуть містити консервант бензиловий спирт. Ліки, які містять бензиловий спирт, включаючи ЛЕЙКІН, можуть викликати серйозні побічні ефекти, які можуть призвести до смерті у новонароджених та дітей з низькою вагою при народженні. Уникайте застосування препарату ЛЕЙКІН, що містить бензиловий спирт, новонародженим, дітям з низькою вагою при народженні та вагітним жінкам. Якщо ЛЕЙКІН необхідно ввести новонародженому, дитині з низькою вагою при народженні або вагітній жінці, поговоріть зі своїм лікарем про цей ризик і про те, яку форму ЛЕЙКІНУ слід використовувати.

Найпоширеніші побічні ефекти ЛЕЙКІНУ у людей, які отримують аутологічну трансплантацію кісткового мозку, включають: лихоманку, нудоту, діарею, блювоту, виразки в роті, слабкість і відсутність енергії, загальне нездужання, зниження апетиту, висип, проблеми зі шлунком і кишечником, накопичення рідини.

Найпоширеніші побічні ефекти ЛЕЙКІНУ у людей, які отримують алогенний трансплантат кісткового мозку: діарея, лихоманка, нудота, висип, блювання, виразки в роті, зниження апетиту, випадіння волосся, біль у ділянці шлунка (живота), головний біль і підвищений кров'яний тиск.

Найпоширеніші побічні ефекти ЛЕЙКІНУ.

ЛЕЙКІН у людей з ALL включають: лихоманку, проблеми з печінкою, шкірні реакції, інфекції, аномальну кількість солей та інших мінералів у крові, нудота, діарея, проблеми з сечовивідними шляхами, проблеми з легенями, блювота, проблеми з нервовою системою, виразки в роті, випадіння волосся і втрата ваги. Це далеко не всі можливі побічні ефекти ЛЕЙКІНУ.

Зверніться до свого лікаря за медичною порадою щодо побічних ефектів. Ви можете повідомити про побічні ефекти до FDA за номером 1-800-FDA-1088.

Як зберігати препарат ЛЕЙКІН, ін'єкція (розчин)?

Зберігайте ЛЕЙКІН у холодильнику при температурі від 36°F до 46°F (від 2°C до 8°C). Не заморожуйте ЛЕЙКІН.

Не струшуйте.

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

Зберігайте флакони ЛЕЙКІН в оригінальній упаковці для захисту від світла.
Не використовуйте ЛЕЙКІН після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці флакона.
Використані флакони із залишками ЛЕЙКІНУ слід зберігати в холодильнику і використати протягом 20 днів (обов'язково позначте дату першого використання флакону).
Викиньте (утилізуйте) залишки ЛЕЙКІНУ через 20 днів.
Зберігайте ЛЕЙКІН у недоступному для дітей місці.

Загальна інформація про безпечне та ефективне застосування препарату ЛЕЙКІН.

Ліки іноді призначаються для інших цілей, ніж ті, що перераховані в інструкції для пацієнта. Не використовуйте ЛЕЙКІН при захворюваннях, для яких він не був призначений. Не давайте ЛЕЙКІН іншим людям, навіть якщо у них такі ж симптоми, як і у вас. Це може їм зашкодити. Ви можете звернутися до свого фармацевта або медичного працівника за інформацією про препарат ЛЕЙКІН, призначеною для медичних працівників.

Які інгредієнти входять до складу ЛЕЙКІН®?
Активна речовина: сарграмостим
Допоміжні речовини:
Ін'єкція лейкіну: бензиловий спирт
ЛЕЙКІН для ін'єкцій: маніт, сахароза, трометамін
ЛЕЙКІН® є зареєстрованою торговою маркою, ліцензованою компанією Partner Therapeutics, Inc. Вироблено компанією Partner Therapeutics, Inc., Lexington, MA 02421
Ліцензія США № 2087
©2018 Partner Therapeutics, Inc.
Для отримання додаткової інформації відвідайте www.leukine.com або **зателефонуйте за номером** 1-888-4RX-LEUKINE®

Ця інформація для пацієнта затверджена Управлінням з контролю за продуктами і ліками США Переглянуто: 05/2018

ОСНОВНА ДИСПЛЕЙНА ПАНЕЛЬ - NDC: 71837-5843-1 - 250 мкг ліофілізований

Етикетка для флаконів з порошком для ін'єкцій

Переклад вірний
Достовірність перекладу гарантую

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

UA/19981/01/01
від 25.04.2023

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LEUKINE safely and effectively. See full prescribing information for LEUKINE.

LEUKINE® (sargramostim) for injection, for subcutaneous or intravenous use

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration (2.7) 05/2022

----------INDICATIONS AND USAGE----------

LEUKINE is a leukocyte growth factor indicated:

- To shorten time to neutrophil recovery and to reduce the incidence of severe and life-threatening infections and infections resulting in death following induction chemotherapy in adult patients 55 years and older with acute myeloid leukemia (AML). (1.1)
- For the mobilization of hematopoietic progenitor cells into peripheral blood for collection by leukapheresis and autologous transplantation in adult patients. (1.2)
- For the acceleration of myeloid reconstitution following autologous bone marrow or peripheral blood progenitor cell transplantation in adult and pediatric patients 2 years of age and older. (1.3)
- For the acceleration of myeloid reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation in adult and pediatric patients 2 years of age and older. (1.4)
- For treatment of delayed neutrophil recovery or graft failure after autologous or allogeneic bone marrow transplantation in adult and pediatric patients 2 years of age and older. (1.5)
- To increase survival in adult and pediatric patients from birth to 17 years of age acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome [H-ARS]). (1.6)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

See Full Prescribing Information for dosage adjustments and timing of administration (2.1-2.6).

- AML, Neutrophil recovery following chemotherapy:
  - 250 mcg/m²/day administered intravenously over a 4-hour period. (2.1)
- Mobilization of peripheral blood progenitor cells:
  - 250 mcg/m²/day administered intravenously over 24 hours or subcutaneous injection once daily. (2.2)
- Post peripheral blood progenitor cell transplantation:
  - 250 mcg/m²/day administered intravenously over 24 hours or subcutaneous injection once daily. (2.3)
- Myeloid reconstitution after autologous or allogeneic BMT:
  - 250 mcg/m²/day administered intravenously over a 2-hour period. (2.4)
- BMT failure or engraftment delayed:
  - 250 mcg/m²/day for 14 days as a 2-hour intravenous infusion. (2.5)
- Patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation, administer once daily as subcutaneous injection:
  - Adults and pediatric patients weighing >40 kg: 7 mcg/kg
  - Pediatric patients 15 kg to 40 kg: 10 mcg/kg
  - Pediatric patients <15 kg: 12 mcg/kg (2.6)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- For injection (lyophilized powder): 250 mcg of sargramostim in single-dose vial for reconstitution (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Do not administer LEUKINE to patients with a history of serious allergic reactions, including anaphylaxis, to human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor such as sargramostim, yeast-derived products, or any component of the product. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hypersensitivity Reactions: Permanently discontinue LEUKINE in patients with serious allergic reactions. (5.1)
- Infusion Related Reactions: Manage using infusion rate reductions or discontinuations. (5.2)
- Effusions and Capillary Leak Syndrome: Manage with dose-reduction, discontinuation, or diuretics. Monitor body weight and hydration status during therapy. (5.4)
- Supraventricular Arrhythmias: Risk may be increased in patients with history of cardiac arrhythmias. Manage medically and discontinue LEUKINE. (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (incidence >30%) were (6.1):

- In recipients of autologous BMT: fever, nausea, diarrhea, vomiting, mucous membrane disorder, alopecia, asthenia, malaise, anorexia, rash, gastrointestinal disorder and edema.
- In recipients of allogeneic BMT: diarrhea, fever, nausea, rash, vomiting, stomatitis, anorexia, high glucose, alopecia, abdominal pain, low albumin, headache and hypertension.
- In patients with AML: fever, liver toxicity, skin reactions, infections, metabolic laboratory abnormalities, nausea, diarrhea, genitourinary abnormalities, pulmonary toxicity, vomiting, neurotoxicity, stomatitis, alopecia and weight loss.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Partner Therapeutics, Inc., at 1-888-4RX-LEUKINE or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Use with caution in patients receiving drugs that may potentiate LEUKINE's myeloproliferative effects, such as lithium and corticosteroids. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Pregnancy: Benzyl alcohol–free formulation recommended. May cause fetal harm. (8.1)
- Pediatrics: In infants, avoid use of benzyl alcohol–containing solutions when feasible. (2.7, 5.9, 8.4)
- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 5/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Acute Myeloid Leukemia Following Induction Chemotherapy
- 1.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection
- 1.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation
- 1.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation
- 1.5 Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation: Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure
- 1.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Neutrophil Recovery Following Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia
- 2.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection
- 2.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation
- 2.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation
- 2.5 Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation: Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure
- 2.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)
- 2.7 Preparation and Administration of LEUKINE

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Infusion Related Reactions
- 5.3 Risk of Severe Myelosuppression when LEUKINE Administered within 24 hours of Chemotherapy or Radiotherapy
- 5.4 Effusions and Capillary Leak Syndrome
- 5.5 Supraventricular Arrhythmias
- 5.6 Leukocytosis
- 5.7 Potential Effect on Malignant Cells
- 5.8 Immunogenicity
- 5.9 Risk of Serious Adverse Reactions in Infants Due to Benzyl Alcohol Preservative

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.05.2023

7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Concomitant Use with Products that Induce Myeloproliferation
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Following Induction Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia
14.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection
14.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation
14.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation
14.5 Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure After Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation
14.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Acute Myeloid Leukemia Following Induction Chemotherapy

LEUKINE is indicated to shorten time to neutrophil recovery and to reduce the incidence of severe, life-threatening, or fatal infections following induction chemotherapy in adult patients 55 years and older with acute myeloid leukemia (AML).

1.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection

LEUKINE is indicated in adult patients with cancer undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for the mobilization of hematopoietic progenitor cells into peripheral blood for collection by leukapheresis.

1.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation

LEUKINE is indicated for the acceleration of myeloid reconstitution following autologous peripheral blood progenitor cell (PBPC) or bone marrow transplantation in adult and pediatric patients 2 years of age and older with non-Hodgkin's lymphoma (NHL), acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Hodgkin's lymphoma (HL).

1.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation

LEUKINE is indicated for the acceleration of myeloid reconstitution in adult and pediatric patients 2 years of age and older undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-matched related donors.

1.5 Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation: Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure

LEUKINE is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 2 years and older who have undergone allogeneic or autologous bone marrow transplantation in whom neutrophil recovery is delayed or failed.

1.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)

LEUKINE is indicated to increase survival in adult and pediatric patients from birth to 17 years of age acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome [H-ARS]).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Neutrophil Recovery Following Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day administered intravenously over a 4-hour period starting approximately on day 11 or four days following the completion of induction chemotherapy, if the day 10 bone marrow is hypoplastic with less than 5% blasts. If a second cycle of induction chemotherapy is necessary, administer LEUKINE approximately four days after the completion of chemotherapy if the bone marrow is hypoplastic with less than 5% blasts. Continue LEUKINE until an absolute neutrophil count (ANC) greater than 1500 cells/mm^3 for 3 consecutive days or a maximum of 42 days. Do not administer LEUKINE within 24 hours

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.08.2023

preceding or following receipt of chemotherapy or radiotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Dose Modifications

Obtain a CBC with differential twice per week during LEUKINE therapy and modify the dose for the following:

- Leukemic regrowth: Discontinue LEUKINE immediately
- Grade 3 or 4 adverse reactions: Reduce the dose of LEUKINE by 50% or interrupt dosing until the reaction abates
- ANC greater than 20,000 cells/mm^3: Interrupt LEUKINE treatment or reduce the dose by 50%

2.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day administered intravenously over 24 hours or subcutaneously once daily. Continue at the same dose through the period of PBPC collection. The optimal schedule for PBPC collection has not been established. In clinical studies, collection of PBPC was usually begun after 5 days of LEUKINE and performed daily until protocol specified targets were achieved *[see Clinical Studies (14)]*.

If WBC greater than 50,000 cells/mm^3, reduce the LEUKINE dose by 50%. Consider other mobilization therapy if adequate numbers of progenitor cells are not collected.

2.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation

Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day administered intravenously over 24 hours or subcutaneously once daily beginning immediately following infusion of progenitor cells and continuing until an ANC greater than 1500 cells/mm^3 for three consecutive days is attained. Do not administer LEUKINE within 24 hours preceding or following receipt of chemotherapy or radiotherapy.

Autologous Bone Marrow Transplantation

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day administered intravenously over a 2-hour period beginning two to four hours after bone marrow infusion, and not less than 24 hours after the last dose of chemotherapy or radiotherapy. Do not administer LEUKINE until the post marrow infusion ANC is less than 500 cells/mm^3. Continue LEUKINE until an ANC greater than 1500 cells/mm^3 for three consecutive days is attained. Do not administer LEUKINE within 24 hours preceding or following receipt of chemotherapy or radiotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

2.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day administered intravenously over a 2-hour period beginning two to four hours after bone marrow infusion, and not less than 24 hours after the last dose of chemotherapy or radiotherapy. Do not administer LEUKINE until the post marrow infusion ANC is less than 500 cells/mm^3. Continue LEUKINE until an ANC greater than 1500 cells/mm^3 for three consecutive days is attained. Do not administer LEUKINE within 24 hours

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Федєєва М.С.
21.03.2023

preceding or following receipt of chemotherapy or radiotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Dose Modifications

Obtain a CBC with differential twice per week during LEUKINE therapy and modify the dose as for the following:

- Disease progression or blast cell appearance: Discontinue LEUKINE immediately
- Grade 3 or 4 adverse reactions: Reduce the dose of LEUKINE by 50% or temporarily discontinue until the reaction abates
- WBC greater than 50,000 cells/mm^3 or ANC greater than 20,000 cells/mm^3: Interrupt LEUKINE treatment or reduce the dose by 50%

2.5 Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation: Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day for 14 days as a 2-hour intravenous infusion. The dose can be repeated after 7 days off therapy if neutrophil recovery has not occurred. If neutrophil recovery still has not occurred, a third course of 500 mcg/m^2/day for 14 days may be tried after another 7 days off therapy. If there is still no improvement, it is unlikely that further dose escalation will be beneficial.

Dose Modifications

Obtain a CBC with differential twice per week during LEUKINE therapy and modify the dose as for the following:

- Disease progression or blast cell appearance: Discontinue LEUKINE immediately
- Grade 3 or 4 adverse reactions: Reduce the dose of LEUKINE by 50% or temporarily discontinue until the reaction abates
- WBC greater than 50,000 cells/mm^3 or ANC greater than 20,000 cells/mm^3: Interrupt LEUKINE treatment or reduce the dose by 50%

2.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)

For patients with H-ARS, the recommended dose of LEUKINE is a subcutaneous injection administered once daily as follows:

- 7 mcg/kg in adult and pediatric patients weighing greater than 40 kg
- 10 mcg/kg in pediatric patients weighing 15 kg to 40 kg
- 12 mcg/kg in pediatric patients weighing less than 15 kg

Administer LEUKINE as soon as possible after suspected or confirmed exposure to radiation doses greater than 2 gray (Gy).

Estimate a patient's absorbed radiation dose (i.e., level of radiation exposure) based on information from public health authorities, biodosimetry if available, or clinical findings such as time to onset of vomiting or lymphocyte depletion kinetics.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадеєва М.С.
21.03.2023

Obtain a baseline CBC with differential and then serial CBCs approximately every third day until the ANC remains greater than 1,000/mm^3 for three consecutive CBCs. Do not delay administration of LEUKINE if a CBC is not readily available.

Continue administration of LEUKINE until the ANC remains greater than 1,000/mm^3 for three consecutive CBCs or exceeds 10,000/mm^3 after a radiation-induced nadir.

2.7 Preparation and Administration of LEUKINE

- Do not administer LEUKINE simultaneously with or within 24 hours preceding cytotoxic chemotherapy or radiotherapy or within 24 hours following chemotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- LEUKINE for injection is a sterile, preservative-free lyophilized powder that requires reconstitution with 1 mL Sterile Water for Injection (without preservative), USP, to yield a clear, colorless single-dose solution or 1 mL Bacteriostatic Water for Injection, USP (with 0.9% benzyl alcohol as preservative) to yield a clear, colorless single-dose solution.

Use only LEUKINE for injection (lyophilized powder) reconstituted with Sterile Water for Injection without preservatives when administering LEUKINE to neonates or infants to avoid benzyl alcohol exposure *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Do NOT use an in-line membrane filter for intravenous infusion of LEUKINE.

- Store reconstituted solution under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F); DO NOT FREEZE.
- In the absence of compatibility and stability information, do not add other medication to infusion solutions containing LEUKINE. Use only 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to prepare intravenous infusion solutions.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. If particulate matter is present or the solution is discolored, the vial should not be used.

LEUKINE for Injection Preparation

Reconstitute the lyophilized powder with 1 mL of diluent. Do not mix the contents of vials reconstituted with different diluents together. Reconstitute with either Sterile Water for Injection, USP (without preservative) or Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol) for intravenous or subcutaneous administration. Discard any unused portions.

- When reconstituted with *Sterile Water for Injection, USP (without preservative)*, may store the reconstituted solution refrigerated at 2°C to 8°C and must use within 24 hours following reconstitution.
- When reconstituted with *Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol)*, may store the reconstituted solution refrigerated at 2°C to 8°C and must use within 20 days following reconstitution.

LEUKINE for Intravenous Administration

Dilute reconstituted LEUKINE in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. If the final concentration of LEUKINE is less than 10 mcg/mL, add Albumin (Human) to a final concentration of 0.1% [1 mL 5% Albumin (Human) per 1 mL 0.9% Sodium Chloride Injection,

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

USP] to prevent adsorption of LEUKINE to the drug delivery system. LEUKINE for intravenous administration must be used immediately after dilution with 0.9 % Sodium Chloride Injection, USP.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For injection: 250 mcg of sargramostim as a white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution

4 CONTRAINDICATIONS

Do not administer LEUKINE to patients with a history of serious allergic reactions, including anaphylaxis, to human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor such as sargramostim, yeast-derived products, or any component of the product. Anaphylactic reactions have been reported with LEUKINE *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions, have been reported with LEUKINE. Parenteral administration of LEUKINE should be attended by appropriate precautions in case an allergic or untoward reaction occurs. If any serious allergic or anaphylactic reaction occurs, immediately discontinue LEUKINE therapy and institute medical management. Discontinue LEUKINE permanently for patients with serious allergic reactions.

5.2 Infusion Related Reactions

LEUKINE can cause infusion-related reactions. Infusion-related reactions may be characterized by respiratory distress, hypoxia, flushing, hypotension, syncope, and/or tachycardia following the first administration of LEUKINE in a particular cycle. These signs have resolved with symptomatic treatment and usually do not recur with subsequent doses in the same cycle of treatment.

Observe closely during infusion for symptoms, particularly in patients with pre-existing lung disease. If patients display dyspnea or other acute symptoms, reduce the rate of infusion by 50%. If symptoms persist or worsen despite rate reduction, discontinue the LEUKINE infusion. If patient experiences infusion-related reaction, subsequent intravenous infusions may be administered following the standard dose schedule with careful monitoring.

5.3 Risk of Severe Myelosuppression when LEUKINE Administered within 24 hours of Chemotherapy or Radiotherapy

Due to the potential sensitivity of rapidly dividing hematopoietic progenitor cells, LEUKINE should not be administered simultaneously with or within 24 hours preceding cytotoxic chemotherapy or radiotherapy or within 24 hours following chemotherapy. In one controlled study, patients with small cell lung cancer received LEUKINE and concurrent thoracic radiotherapy and chemotherapy or the identical radiotherapy and chemotherapy without LEUKINE. The patients randomized to LEUKINE had significantly higher incidence of adverse reactions, including higher mortality and a higher incidence of grade 3 and 4 infections and grade 3 and 4 thrombocytopenia.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

5.4 Effusions and Capillary Leak Syndrome

Edema, capillary leak syndrome, and pleural and/or pericardial effusion, have been reported in patients after LEUKINE administration. In 156 patients enrolled in placebo-controlled studies using LEUKINE at a dose of 250 mcg/m^2/day by 2-hour IV infusion, the reported incidences of fluid retention (LEUKINE vs. placebo) were as follows: peripheral edema, 11% vs. 7%; pleural effusion, 1% vs. 0%; and pericardial effusion, 4% vs. 1%. Capillary leak syndrome was not observed in this limited number of studies; based on other uncontrolled studies and reports from users of marketed LEUKINE, the incidence is estimated to be less than 1%. In patients with preexisting pleural and pericardial effusions, administration of LEUKINE may aggravate fluid retention; however, fluid retention associated with or worsened by LEUKINE has been reversible after interruption or dose reduction of LEUKINE with or without diuretic therapy. LEUKINE should be used with caution in patients with preexisting fluid retention, pulmonary infiltrates, or congestive heart failure. Body weight and hydration status should be carefully monitored during LEUKINE administration.

5.5 Supraventricular Arrhythmias

Supraventricular arrhythmia has been reported in uncontrolled studies during LEUKINE administration, particularly in patients with a previous history of cardiac arrhythmia. These arrhythmias have been reversible after discontinuation of LEUKINE. Use LEUKINE with caution in patients with preexisting cardiac disease.

5.6 Leukocytosis

White blood cell counts of ≥ 50,000/mm^3 were observed in patients receiving LEUKINE. Monitor complete blood counts (CBC) with differential twice per week. Base the decision whether to reduce the dose or interrupt treatment on the clinical condition of the patient *[see Dosage and Administration (2.1, 2.4, 2.5, 2.6)]*. Following cessation of LEUKINE therapy, excessive blood counts have returned to normal or baseline levels within 3 to 7 days.

5.7 Potential Effect on Malignant Cells

LEUKINE is a growth factor that primarily stimulates normal myeloid precursors. However, the possibility that LEUKINE can act as a growth factor for any tumor type, particularly myeloid malignancies, cannot be excluded. Because of the possibility of tumor growth potentiation, precaution should be exercised when using this drug in any malignancy with myeloid characteristics.

Discontinue LEUKINE therapy if disease progression is detected during LEUKINE treatment.

5.8 Immunogenicity

Treatment with LEUKINE may induce neutralizing anti-drug antibodies. The incidence of anti-sargramostim neutralizing antibodies may be related to duration of exposure to LEUKINE. In a study of patients with normal neutrophil count and a solid tumor in complete response (an unapproved use) treated with LEUKINE for up to 12 months, 82.9% of 41 evaluable patients developed anti-sargramostim neutralizing antibodies and the myelostimulatory effect of LEUKINE was not sustained by day 155 as assessed by WBC count. Use LEUKINE for the shortest duration required *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

5.9 Risk of Serious Adverse Reactions in Infants Due to Benzyl Alcohol Preservative

Serious and fatal adverse reactions including "gasping syndrome" can occur in neonates and low birth weight infants treated with benzyl alcohol-preserved drugs, including LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol). The "gasping syndrome" is characterized by central nervous system depression, metabolic acidosis, and gasping respirations.

Avoid administration of solutions containing benzyl alcohol (including LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP [0.9% benzyl alcohol]) to neonates and low birth weight infants. Instead, administer lyophilized LEUKINE reconstituted with Sterile Water for Injection, USP *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

If LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol) must be used in neonates and low birth weight infants, consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources including LEUKINE (LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water contains 9 mg of benzyl alcohol per mL). The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known *[see Use in Specific Populations (8.4) and Dosage and Administration (2.7)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infusion Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Risk of Severe Myelosuppression when LEUKINE Administered within 24 Hours of Chemotherapy or Radiotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Effusions and Capillary Leak Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Supraventricular Arrhythmias *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Leukocytosis *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Potential Effect on Malignant Cells *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Immunogenicity *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Risk of Serious Adverse Reactions in Infants Due to Benzyl Alcohol Preservative *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell (PBPC) and Bone Marrow Transplantation

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
[illegible] М.С.
21.03.2023

Studies 301, 302 and 303 enrolled a total of 156 patients after autologous or allogeneic marrow or PBPC transplantation. In these placebo-controlled studies, pediatric and adult patients received once-daily intravenous infusions of LEUKINE 250 mcg/m^2 or placebo for 21 days.

In Studies 301, 302, and 303, there was no difference in relapse rate between the LEUKINE and placebo-treated patients. Adverse reactions reported in at least 10% of patients who received intravenous LEUKINE or at a rate that was at least 5% higher than the placebo arm are shown in Tablc 1.

Table 1: Adverse Reactions after Autologous Marrow or PBPC Transplantation in at Least 10% of Patients Receiving Intravenous LEUKINE or at Least 5% Higher than the Placebo Arm

Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=79) %	Placebo (n=77) %	Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=79) %	Placebo (n=77) %
Body, General			**Metabolic, Nutritional Disorder**		
Fever	95	96	Edema	34	35
Mucous membrane disorder	75	78	Peripheral edema	11	7
Asthenia	66	51	**Respiratory System**		
Malaise	57	51	Dyspnea	28	31
Sepsis	11	14	Lung disorder	20	23
Digestive System			**Blood and Lymphatic System**		
Nausea	90	96	Blood dyscrasia	25	27
Diarrhea	89	82	**Cardiovascular Vascular System**		
Vomiting	85	90	Hemorrhage	23	30
Anorexia	54	58	**Urogenital System**		
GI disorder	37	47	Urinary tract disorder	14	13
GI hemorrhage	27	33	**Nervous System**		
Stomatitis	24	29	CNS disorder	11	16
Liver damage	13	14			
Skin and Appendages					
Alopecia	73	74			
Rash	44	38			

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Федєєва М.С.
21.03.2023

Additional Clinically Significant Adverse Reactions Occurring in Less than 10% Incidence

Investigations: Elevated creatinine, elevated bilirubin, elevate transaminases

Allogeneic Bone Marrow Transplantation

In the placebo-controlled trial of 109 patients after allogeneic BMT (Study 9002), acute graft-vs-host disease occurred in 55% on the LEUKINE arm and in 59% on the placebo arm. Adverse reactions reported in at least 10% of patients who received IV LEUKINE or at a rate at least 5% higher than the placebo arm are shown in **Table 2**.

Table 2: Adverse Reactions after Allogeneic Marrow Transplantation in at Least 10% of Patients Receiving Intravenous LEUKINE or at Least 5% Higher than the Placebo Arm

Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=53) %	Placebo (n=56) %	Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=53) %	Placebo (n=56) %
Body, General			Eye hemorrhage	11	0
Fever	77	80	**Cardiovascular System**		
Abdominal pain	38	23	Hypertension	34	32
Headache	36	36	Tachycardia	11	9
Chills	25	20	**Metabolic / Nutritional Disorders**		
Pain	17	36	Bilirubinemia	30	27
Asthenia	17	20	Hyperglycemia	25	23
Chest pain	15	9	Peripheral edema	15	21
Digestive System			Increased creatinine	15	14
Diarrhea	81	66	Hypomagnesemia	15	9
Nausea	70	66	Increased SGPT	13	16
Vomiting	70	57	Edema	13	11
Stomatitis	62	63	**Respiratory System**		
Anorexia	51	57	Pharyngitis	23	13
Dyspepsia	17	20	Epistaxis	17	16
Hematemesis	13	7	Dyspnea	15	14
Dysphagia	11	7	Rhinitis	11	14
GI hemorrhage	11	5	**Blood and Lymphatic System**		
Skin and Appendages			Thrombocytopenia	19	34

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"

21.03.2023

Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=53) %	Placebo (n=56) %	Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=53) %	Placebo (n=56) %
Rash	70	73	Leukopenia	17	29
Alopecia	45	45	**Nervous System**		
Pruritus	23	13	Paresthesia	11	13
Musculoskeletal System			Insomnia	11	9
Bone pain	21	5	Anxiety	11	2
Arthralgia	11	4	**Laboratory Abnormalities***		
Special Senses			High glucose	49	41
			Low albumin	36	27
			High BUN	17	23

* Grade 3 and 4 laboratory abnormalities only. Denominators may vary due to missing laboratory measures.

Acute Myeloid Leukemia Following Induction Chemotherapy

Nearly all patients in both arms developed leukopenia, thrombocytopenia, and anemia. Adverse reactions reported in at least 10% of patients who received LEUKINE or at least 5% higher than the placebo arm are reported in Table 3.

Table 3: Adverse Reactions after Treatment of AML in at Least 10% of Patients Receiving Intravenous LEUKINE or at Least 5% Higher than the Placebo Arm

Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=52) %	Placebo (n=47) %	Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=52) %	Placebo (n=47) %
Body, General			**Metabolic / Nutritional Disorder**		
Fever (no infection)	81	74	Metabolic Laboratory Abnormalities	58	49
Infection	65	68	Edema	25	23
Weight loss	37	28	**Respiratory System**		
Chills	19	26	Pulmonary toxicity	48	64
Allergy	12	15	**Blood and Lymphatic System**		
Digestive System			Coagulation	19	21

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"

21.03.2023

Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=52) %	Placebo (n=47) %	Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=52) %	Placebo (n=47) %
Nausea	58	55	**Cardiovascular System**		
Liver toxicity	77	83	Hemorrhage	29	43
Diarrhea	52	53	Hypertension	25	32
Vomiting	46	34	Cardiac	23	32
Stomatitis	42	43	Hypotension	13	26
Anorexia	13	11	**Urogenital System**		
Skin and Appendages			GU abnormalities	50	57
Skin Reactions	77	45	**Nervous System**		
Alopecia	37	51	Neuro-clinical	42	53
			Neuro-motor	25	26
			Neuro-psych	15	26

There was no significant difference between the arms in the proportion of patients achieving complete remission (CR; 69% in the LEUKINE group and 55% in the placebo group). There was also no significant difference in relapse rates; 12 of 36 patients who received LEUKINE and five of 26 patients who received placebo relapsed within 180 days of documented CR (p=0.26). The study was not sized to assess the impact of LEUKINE treatment on response.

Graft Failure

In a historically controlled study of 86 patients with AML, the LEUKINE treated group exhibited an increased incidence of weight gain (p=0.007), low serum proteins, and prolonged prothrombin time (p=0.02) when compared to the control group. Two LEUKINE treated patients had progressive increase in circulating monocytes and promonocytes and blasts in the marrow, which reversed when LEUKINE was discontinued. The historical control group exhibited an increased incidence of cardiac events (p=0.018), liver function abnormalities (p=0.008), and neurocortical hemorrhagic events (p=0.025). Headache (26%), pericardial effusion (25%), arthralgia (21%), and myalgia (18%) were also reported in patients treated with LEUKINE in the graft failure study.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity with LEUKINE. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection,

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
21.03.2023

duration of treatment, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to sargramostim in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or other products may be misleading.

In 214 patients with a variety of underlying diseases, neutralizing anti-sargramostim antibodies were detected in 5 patients (2.3%) after receiving LEUKINE by continuous IV infusion (3 patients) or SC injection (2 patients) for 28 to 84 days in multiple courses (as assessed by GM-CSF dependent human cell-line proliferation assay). All 5 patients had impaired hematopoiesis before the administration of LEUKINE, and consequently the effect of the development of anti-sargramostim antibodies on normal hematopoiesis could not be assessed.

Antibody studies of 75 patients with Crohn's disease (a disease for which LEUKINE is not indicated), with normal hematopoiesis and no other immunosuppressive drugs, receiving LEUKINE daily for 8 weeks by SC injection, showed 1 patient (1.3%) with detectable neutralizing anti-sargramostim antibodies (as assessed by GM-CSF dependent human cell-line proliferation assay).

In an experimental use trial where LEUKINE was given for an extended period, 53 patients with melanoma in complete remission (a disease for which LEUKINE is not indicated) received adjuvant therapy with LEUKINE 125 mcg/m^2 once daily (maximum dose 250 mcg) from day 1 to 14 every 28 days for 1 year. Serum samples from patients assessed at day 0, 2 weeks, 1 month, and 5 and/or 12 months were tested retrospectively for the presence of anti-sargramostim antibodies. Of 43 evaluable patients (having at least 3 timepoint samples post treatment), 42 (97.7%) developed anti-sargramostim binding antibody as assessed by ELISA and confirmed using an immunoprecipitation assay. Of these 42 patients, 41 had sufficient sample and were further tested: 34 patients (82.9%) developed anti-sargramostim neutralizing antibodies (as determined by a cell based luciferase reporter gene neutralizing antibody assay); 17 (50%) of these patients did not have a sustained pharmacodynamic effect of LEUKINE by day 155 as assessed by WBC counts. This study provided limited assessment of the impact of antibody formation on the safety and efficacy of LEUKINE.

Serious allergic and anaphylactoid reactions have been reported with LEUKINE, but the rate of occurrence of antibodies in such patients has not been assessed.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of LEUKINE in clinical trials and/or postmarketing surveillance. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Infusion related reactions including dyspnea, hypoxia, flushing, hypotension, syncope and/or tachycardia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Serious allergic reactions/hypersensitivity, including anaphylaxis, skin rash, urticaria, generalized erythema, and flushing *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Effusions and capillary leak syndrome *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Supraventricular arrhythmias *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Leukocytosis including eosinophilia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"

21.03.2023

- Thromboembolic events
- Pain, including chest, abdominal, back, and joint pain
- Injection site reactions

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Concomitant Use with Products that Induce Myeloproliferation

Avoid the concomitant use of LEUKINE and products that induce myeloproliferation (such as lithium and corticosteroids). Such products may increase the myeloproliferative effects of LEUKINE. Monitor patients receiving both LEUKINE and products that induce myeloproliferation frequently for clinical and laboratory signs of excess myeloproliferative effects.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP contain 0.9% benzyl alcohol, which has been associated with gasping syndrome in neonates and infants. The preservative benzyl alcohol can cause serious adverse reactions and death when administered intravenously to neonates and infants. If LEUKINE is needed during pregnancy, reconstitute LEUKINE for injection only with Sterile Water for injection without preservatives *[see Dosage and Administration (2.7) and Use in Specific Populations (8.4)]*.

The limited available data on LEUKINE use in pregnant women are insufficient to inform the drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Based on animal studies LEUKINE may cause embryofetal harm. In animal reproduction studies, administration of LEUKINE to pregnant rabbits during organogenesis resulted in adverse developmental outcomes including increased spontaneous abortion at systemic exposures ≥1.3 times the human exposure expected at the recommended human dose *[see Data]*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2%-4% and 15%-20%, respectively.

Data

Animal data

In an embryofetal developmental study and a prenatal and postnatal study, pregnant rabbits were administered SC doses of LEUKINE during the period of gestation day (GD) 6 to GD19, GD19 to GD28, or GD19 to parturition at 25, 70, and 200 mcg/kg/day. An increase in spontaneous abortions, late resorptions, and post implantation loss, and a reduction in viable fetuses, mean live litter size, and offspring body weight were evident in rabbits treated with LEUKINE at 200 mcg/kg/day. No adverse effects were observed at ≤70 mcg/kg/day.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

After the first administration in rabbits, the dose of 200 mcg/kg/day corresponds to a systemic exposure (AUC) of approximately 11-25.3 times the exposures observed in patients treated with the clinical LEUKINE dose of 250 mcg/m^2; however, due to the production of anti-LEUKINE antibodies with repeat administration, the AUC in rabbits was reduced to 1.3-5.5 times the clinical exposure by the end of the dosing periods.

Similarly, after the first administration in rabbits, the dose of 70 mcg/kg/day corresponds to a systemic exposure (AUC) of approximately 7 to 11 times the exposures observed in patients treated with the clinical LEUKINE dose of 250 mcg/m^2; however, due to the production of anti-LEUKINE antibodies with repeat administration, the AUC in rabbits was reduced to 1.0-1.2 times the clinical exposure by the end of the dosing periods.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of LEUKINE in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Administration of LEUKINE to rabbits during lactation resulted in reduction in postnatal offspring survival *[see Data]*. Because of the potential for serious adverse reactions advise a lactating woman not to breastfeed during treatment and for at least 2 weeks after the last dose.

Data

There are no data regarding the presence of LEUKINE in rabbit milk. However, in the prenatal and postnatal study, lactating rabbits were administered SC doses of LEUKINE during the period of lactation day (LD) 1 to LD14 at 25, 70, and 200 mcg/kg/day. At doses ≥25 mcg/kg/day a reduction in postnatal offspring survival was observed. Maternal toxicity was also observed at LEUKINE doses ≥25 mcg/kg/day.

After the first administration in rabbits, the dose of 25 mcg/kg/day corresponds to a systemic AUC of approximately 2.6 times the exposure observed in patients treated with the clinical LEUKINE dose of 250 mcg/m^2 however, due to the production of anti-LEUKINE antibodies with repeat administration, the exposure in rabbits decreased to 0.2 times the clinical exposure by the end of the dosing period.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of LEUKINE have been established in pediatric patients 2 years of age and older for autologous peripheral blood progenitor cells and bone marrow transplantation, allogeneic bone marrow transplantation, and treatment of delayed neutrophil recovery or graft failure. Use of LEUKINE for these indications in this age group is based on adequate and well-controlled studies of LEUKINE in adults, in addition to clinical data in 12, 23, and 37 pediatric patients, respectively *[See Clinical Studies (14.3, 14.4 and 14.5)]*. The pediatric adverse reactions were consistent with those reported in the adult population.

The safety and effectiveness of LEUKINE for pediatric patients less than 2 years of age for autologous peripheral blood progenitor cells and bone marrow transplantation, allogeneic bone marrow transplantation, and treatment of delayed neutrophil recovery or graft failure have not been established.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

The use of LEUKINE to increase survival in pediatric patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (H-ARS) is based on efficacy studies conducted in animals and clinical data supporting the use of LEUKINE in patients undergoing autologous or allogeneic BMT following myelosuppressive chemotherapy with or without total body irradiation. Efficacy studies of LEUKINE could not be conducted in humans with acute radiation syndrome for ethical and feasibility reasons. Modeling and simulation were used to derive dosing regimens that are predicted to provide pediatric patients with exposure comparable to the observed exposure in adults receiving 7 mcg/kg *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The dose for pediatric patients is based on weight *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established in:

- Acute Myeloid Leukemia: Neutrophil Recovery Following Induction Chemotherapy
- Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection

Avoid administration of solutions containing benzyl alcohol [LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol)] to neonates and low birth weight infants. Instead, administer lyophilized LEUKINE reconstituted with Sterile Water for Injection, USP *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

Serious adverse reactions including fatal reactions and the "gasping syndrome" occurred in premature infants in the neonatal intensive care unit who received drugs containing benzyl alcohol as a preservative. In these cases, benzyl alcohol dosages of 99 to 234 mg/kg/day produced high levels of benzyl alcohol and its metabolites in the blood and urine (blood levels of benzyl alcohol were 0.61 to 1.38 mmol/L). Additional adverse reactions included gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Preterm, low birth weight infants may be more likely to develop these reactions because they may be less able to metabolize benzyl alcohol.

If LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol) must be used in neonates and low birth weight infants, consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources including LEUKINE (LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP [0.9% benzyl alcohol] contains 9 mg of benzyl alcohol per mL). The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of LEUKINE did not include a sufficient number of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

10 OVERDOSAGE

Doses up to 100 mcg/kg/day (4,000 mcg/m^2/day or 16 times the recommended dose) were administered to four patients in a Phase 1 uncontrolled clinical study by continuous IV infusion for 7 to 18 days. Increases in WBC up to 200,000 cells/mm^3 were observed. Adverse events

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

reported were dyspnea, malaise, nausea, fever, rash, sinus tachycardia, headache, and chills. All these events were reversible after discontinuation of LEUKINE.

In case of overdosage, discontinue LEUKINE therapy and monitor the patient for WBC increase and respiratory symptoms.

11 DESCRIPTION

Sargramostim is a glycosylated recombinant human granulocyte-macrophage colonystimulating factor (rhu GM-CSF) produced by recombinant DNA technology in a yeast (*S. cerevisiae*) expression system. Sargramostim is a glycoprotein of 127 amino acids characterized by three primary molecular species having molecular masses of 19,500, 16,800 and 15,500 Daltons.

The amino acid sequence of sargramostim differs from the natural human GM-CSF by a substitution of leucine at position 23, and the carbohydrate moiety may be different from the native protein. Sargramostim differs from human GM-CSF by one amino acid at position 23, where leucine is substituted for arginine.

LEUKINE (sargramostim) for injection is supplied as a sterile, preservative-free, white lyophilized powder in a single-dose vial for subcutaneous or intravenous use. Each single-dose vial delivers 250 mcg sargramostim. Inactive ingredients are mannitol (40 mg), sucrose (10 mg), and tromethamine (1.2 mg). Reconstitution with 1 mL of the appropriate diluent (sterile water for injection or bacteriostatic water for injection) yields a solution containing 250 mcg/mL sargramostim at a pH range of 7.1 - 7.7 with a deliverable volume of 1 mL (250 mcg).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sargramostim (GM-CSF) belongs to a group of growth factors termed colony-stimulating factors which support survival, clonal expansion, and differentiation of hematopoietic progenitor cells. GM-CSF induces partially committed progenitor cells to divide and differentiate in the granulocyte-macrophage pathways which include neutrophils, monocytes/macrophages and myeloid-derived dendritic cells.

GM-CSF is also capable of activating mature granulocytes and macrophages. GM-CSF is a multilineage factor and, in addition to dose-dependent effects on the myelomonocytic lineage, can promote the proliferation of megakaryocytic and erythroid progenitors. However, other factors are required to induce complete maturation in these two lineages. The various cellular responses (i.e., division, maturation, activation) are induced through GM-CSF binding to specific receptors expressed on the cell surface of target cells.

The biological activity of GM-CSF is species-specific. Consequently, *in vitro* studies have been performed on human cells to characterize the pharmacological activity of GM-CSF. *In vitro* exposure of human bone marrow cells to GM-CSF at concentrations ranging from 1-100 ng/mL results in the proliferation of hematopoietic progenitors and in the formation of pure granulocyte, pure macrophage, and mixed granulocyte macrophage colonies. Chemotactic, anti-fungal, and anti-parasitic activities of granulocytes and monocytes are increased by exposure to GM-CSF *in vitro*. GM-CSF increases the cytotoxicity of monocytes toward certain neoplastic cell lines and activates polymorphonuclear neutrophils to inhibit the growth of tumor cells.

12.2 Pharmacodynamics

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фалєєва М.С.

21.03.2023

LEUKINE stimulates hematopoietic precursor cells and increases neutrophil, eosinophil, megakaryocyte, macrophage, and dendritic cell production. In AML adult patients undergoing induction chemotherapy *[see Clinical Studies (14.1)]*, LEUKINE at daily doses of 250 mcg/m^2 significantly shortened the median duration of ANC <500/mm^3 by 4 days and <1000/mm^3 by 7 days following induction; 75% of patients receiving sargramostim achieved ANC greater than 500/mm^3 by day 16 compared to day 25 for patients receiving placebo. Animal data and clinical data in humans suggest a correlation between sargramostim exposure and the duration of severe neutropenia as a predictor of efficacy. At doses of 250 mcg/m^2 (approximately 7 mcg/kg in a 70 kg human with a body surface area of 1.96), daily LEUKINE treatment reduced the duration of severe neutropenia.

12.3 Pharmacokinetics

Intravenous Administration (IV)

Peak concentrations of sargramostim were observed in blood samples obtained during or immediately after completion of LEUKINE infusion.

Subcutaneous Administration (SC)

Based on a population pharmacokinetics analysis of lyophilized LEUKINE data, the mean C_{max} after a 7 mcg/kg SC dose (equivalent to a 250 mcg/m^2 dose in a 70 kg human with a body surface area of 1.96) was 3.03 ng/mL and mean AUC_{0-24} was 21.3 ng•h/mL (Table 4). There is no accumulation of GM-CSF after repeat SC dosing and steady state conditions are met after a single SC dose.

Table 4: Sargramostim serum C_{max} and AUC Exposure (CV%) in Humans after Subcutaneous Administration

Data type	Sargramostim dose	Formulation	Number of healthy subjects	AUC (CV%) (ng·h/mL)	C_{max} (CV%) (ng/mL)
Observed	6.5 mcg/kg	Lyophilized LEUKINE	39	20.4 (28.7%)	3.15 (35.2%)
Population PK model simulation	7 mcg/kg	Lyophilized LEUKINE	500	21.3 (32.6)	3.03 (31.0)

Absorption

After SC administration GM-CSF was detected in the serum early (15 min) and reached maximum serum concentrations between 2.5 and 4 h. The absolute bioavailability with the SC route, when compared to the IV route, was 75%.

Distribution

The observed volume of distribution after IV (Vz) administration was 96.8.

Elimination

LEUKINE administered SC to healthy adult volunteers, GM-CSF had a terminal elimination half-life of 1.4 h. The observed total body clearance/subcutaneous bioavailability (CL/F) was 23

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

L/h. Specific metabolism studies were not conducted, because LEUKINE is a protein and is expected to degrade to small peptides and individual amino acids.

Special Populations

Adult patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (H-ARS)

The pharmacokinetics of sargramostim are not available in adult patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation. Pharmacokinetic data in irradiated and non-irradiated non-human primates and in healthy human adults were used to derive human doses for patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation. Modeling and simulation of the healthy human adult pharmacokinetic data indicate that sargramostim C_{max} and AUC exposures at a LEUKINE dose of 7 mcg/kg in patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation are expected to exceed sargramostim C_{max} (97.6% of patients) and AUC (100% of patients) exposures at a LEUKINE dose of 7 mcg/kg in non-human primates.

Pediatric patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (H-ARS)

The pharmacokinetics of sargramostim was not available in pediatric patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation. The pharmacokinetics of sargramostim in pediatric patients after being exposed to myelosuppressive doses of radiation were estimated by scaling the adult population pharmacokinetic model to the pediatric population. The model-predicted mean AUC_{0-24} values at 7, 10, and 12 mcg/kg doses of LEUKINE in pediatric patients weighing greater than 40 kg (~adolescents), 15 to 40 kg (~young children), and 0 to less than 15 kg (~newborns to toddlers), respectively, were similar to AUC values in adults after a 7 mcg/kg dose.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

Carcinogenicity and genetic toxicology studies have not been conducted with LEUKINE.

Impairment of Fertility

LEUKINE had no effect on fertility of female rabbits up to a dose of 200 mcg/kg/day.

The toxicology studies with up to 6 weeks of exposure to LEUKINE in sexually mature female and male cynomolgus monkeys did not reveal findings in male or female reproductive organs that would suggest impairment of fertility up to a dose of 200 mcg/kg/day. At 200 mcg/kg, the AUC exposure of LEUKINE was 8.8 to 11.4 times (monkeys) and 2.0 to 25.3 times (rabbits) the exposure in humans at the recommended clinical dose of 250 mcg/m^2.

After the first administration, a dose of 200 mcg/kg/day corresponds to an AUC of approximately 11.4 (monkeys) and 25.3 (rabbits) times the exposures observed in patients treated with the clinical LEUKINE dose of 250 mcg/m^2; however, due to the production of anti-LEUKINE antibodies with repeat administration, the AUC decreased to 8.8 (monkeys) and 2.0 (rabbits) times the clinical exposure by the end of the dosing periods.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Following Induction Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

The efficacy of LEUKINE in the treatment of AML was evaluated in a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial (study 305) of 99 newly-diagnosed adult patients, 55-70 years of age, receiving induction with or without consolidation. A combination of standard doses of daunorubicin (days 1-3) and ara-C (days 1-7) was administered during induction and high dose ara-C was administered days 1-6 as a single course of consolidation, if given. Bone marrow evaluation was performed on day 10 following induction chemotherapy. If hypoplasia with <5% blasts was not achieved, patients immediately received a second cycle of induction chemotherapy. If the bone marrow was hypoplastic with <5% blasts on day 10 or four days following the second cycle of induction chemotherapy, LEUKINE (250 mcg/m²/day) or placebo was given intravenously over four hours each day, starting four days after the completion of chemotherapy. Study drug was continued until an ANC ≥1500 cells/mm^3 for three consecutive days was attained or a maximum of 42 days. LEUKINE or placebo was also administered after the single course of consolidation chemotherapy if delivered (ara-C 3-6 weeks after induction following neutrophil recovery). Study drug was discontinued immediately if leukemic regrowth occurred.

LEUKINE significantly shortened the median duration of ANC <500 cells/mm^3 by 4 days and <1000 cells/mm^3 by 7 days following induction (see Table 5). Of patients receiving LEUKINE, 75% achieved ANC >500 cells/mm^3 by day 16, compared to day 25 for patients receiving placebo. The proportion of patients receiving one cycle (70%) or two cycles (30%) of induction was similar in both treatment groups. LEUKINE significantly shortened the median times to neutrophil recovery whether one cycle (12 vs. 15 days) or two cycles (14 vs. 23 days) of induction chemotherapy was administered. Median times to platelet (>20,000 cells/mm^3) and RBC transfusion independence were not significantly different between treatment groups.

Table 5: Hematological Recovery (in Days) in Patients with AML: Induction

Dataset	LEUKINE n=52[a] Median (25%, 75%)	Placebo n=47 Median (25%, 75%)	p-value[b]
ANC >500/mm^3 [c]	13 (11, 16)	17 (13, 25)	0.009
ANC >1000/mm^3 [d]	14 (12, 18)	21 (13, 34)	0.003
PLT >20,000/mm^3 [e]	11 (7, 14)	12 (9, >42)	0.10
RBC[f]	12 (9, 24)	14 (9, 42)	0.53

[a] Patients with missing data censored
[b] p = Generalized Wilcoxon
[c] 2 patients on LEUKINE and 4 patients on placebo had missing values
[d] 2 patients on LEUKINE and 3 patients on placebo had missing values
[e] 4 patients on placebo had missing values
[f] 3 patients on LEUKINE and 4 patients on placebo had missing values

During the consolidation phase of treatment, LEUKINE did not shorten the median time to recovery of ANC to 500 cells/mm^3 (13 days) or 1000 cells/mm^3 (14.5 days) compared to placebo. There were no significant differences in time to platelet and RBC transfusion independence.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
М.С.
21.03.2023

The incidence of severe infections and deaths associated with infections was significantly reduced in patients who received LEUKINE. During induction or consolidation, 27 of 52 patients receiving LEUKINE and 35 of 47 patients receiving placebo had at least one grade 3, 4 or 5 infection (p=0.02). Twenty-five patients receiving LEUKINE and 30 patients receiving placebo experienced severe and fatal infections during induction only. There were significantly fewer deaths from infectious causes in the LEUKINE arm (3 vs. 11, p=0.02). The majority of deaths in the placebo group were associated with fungal infections with pneumonia as the primary infection.

14.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection

A retrospective review was conducted of data from adult patients with cancer undergoing collection of peripheral blood progenitor cells (PBPC) at a single transplant center. Mobilization of PBPC and myeloid reconstitution post transplant were compared between four groups of patients (n=196) receiving LEUKINE for mobilization and a historical control group who did not receive any mobilization treatment [progenitor cells collected by leukapheresis without mobilization (n=100)]. Sequential cohorts received LEUKINE. The cohorts differed by dose (125 or 250 mcg/m²/day), route (IV over 24 hours or SC) and use of LEUKINE post transplant. Leukaphereses were initiated for all mobilization groups after the WBC reached 10,000 cells/mm^3. Leukaphereses continued until both a minimum number of mononucleated cells (MNC) were collected (6.5 or 8.0 × 10^8/kg body weight) and a minimum number of aphereses (5-8) were performed. Both minimum requirements varied by treatment cohort and planned conditioning regimen. If subjects failed to reach a WBC of 10,000 cells/mm^3 by day 5, another cytokine was substituted for LEUKINE.

Marked mobilization effects were seen in patients administered the higher dose of LEUKINE (250 mcg/m^2) either IV (n=63) or SC (n=41). PBPCs from patients treated at the 250 mcg/m^2/day dose had a significantly higher number of granulocyte-macrophage colony-forming units (CFU-GM) than those collected without mobilization. The mean value after thawing was 11.41 × 10^4 CFU-GM/kg for all LEUKINE-mobilized patients, compared to 0.96 × 10^4/kg for the non-mobilized group. A similar difference was observed in the mean number of erythrocyte burst-forming units (BFU-E) collected (23.96 × 10^4/kg for patients mobilized with 250 mcg/m^2 doses of LEUKINE administered SC vs. 1.63 × 10^4/kg for non-mobilized patients).

A second retrospective review of data from patients undergoing PBPC at another single transplant center was also conducted. LEUKINE was given SC at 250 mcg/m^2/day once a day (n=10) or twice a day (n=21) until completion of apheresis. Apheresis was begun on day 5 of LEUKINE administration and continued until the targeted MNC count of 9 × 10^8/kg or CD34+ cell count of 1 × 10^6/kg was reached. There was no difference in CD34+ cell count in patients receiving LEUKINE once or twice a day.

14.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation

The efficacy of LEUKINE to accelerate myeloid reconstitution following autologous PBPC was established in the retrospective review above. After transplantation, mobilized subjects had shorter times to neutrophil recovery and fewer days between transplantation and the last platelet transfusion compared to non-mobilized subjects. Neutrophil recovery (ANC >500 cells/mm^3) was more rapid in patients administered LEUKINE following PBPC transplantation with LEUKINE-mobilized cells (see Table 6). Mobilized patients also had fewer days to the last

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадеева М.С.
21.03.2023

platelet transfusion and last RBC transfusion, and a shorter duration of hospitalization than did non-mobilized subjects.

Table 6: ANC and Platelet Recovery after PBPC Transplantation

	LEUKINE Route for Mobilization	Post transplant LEUKINE	Median Day ANC >500 cells/mm^3	Median Day of Last platelet transfusion
No Mobilization	–	No	29	28
LEUKINE 250 mcg/m^2	IV	No	21	24
	IV	Yes	12	19
	SC	Yes	12	17

The efficacy of LEUKINE on time to myeloid reconstitution following autologous BMT was established by three single-center, randomized, placebo-controlled and double-blinded studies (studies 301, 302, and 303) in adult and pediatric patients undergoing autologous BMT for lymphoid malignancies. A total of 128 patients (65 LEUKINE, 63 placebo) were enrolled in these three studies. The median age was 38 years (range 3-62 years), and 12 patients were younger than 18 years of age. The majority of the patients had lymphoid malignancy (87 NHL, 17 ALL), 23 patients had Hodgkin lymphoma, and one patient had AML. In 72 patients with NHL or ALL, the bone marrow harvest was purged with one of several monoclonal antibodies prior to storage. No chemical agent was used for *in vitro* treatment of the bone marrow. Preparative regimens in the three studies included cyclophosphamide (total dose 120-150 mg/kg) and total body irradiation (total dose 1,200-1,575 rads). Other regimens used in patients with Hodgkin's disease and NHL without radiotherapy consisted of three or more of the following in combination (expressed as total dose): cytosine arabinoside (400 mg/m^2) and carmustine (300 mg/m^2), cyclophosphamide (140-150 mg/kg), hydroxyurea (4.5 grams/m^2), and etoposide (375-450 mg/m^2).

Compared to placebo, administration of LEUKINE in two studies (study 301: 44 patients, 23 patients treated with LEUKINE, and study 303: 47 patients, 24 treated with LEUKINE) significantly improved the following hematologic and clinical endpoints: time to neutrophil recovery, duration of hospitalization and infection experience or antibacterial usage. In the third study (study 302: 37 patients who underwent autologous BMT, 18 treated with LEUKINE) there was a positive trend toward earlier myeloid engraftment in favor of LEUKINE. This latter study differed from the other two in having enrolled a large number of patients with Hodgkin lymphoma who had also received extensive radiation and chemotherapy prior to harvest of autologous bone marrow. In the following combined analysis of the three studies, these two subgroups (NHL and ALL vs. Hodgkin lymphoma) are presented separately.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
М.С.

21.03.2023

Patients with Lymphoid Malignancy (Non-Hodgkin's Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia)

Neutrophil recovery (ANC ≥500 cells/mm^3) in 54 patients with NHL or ALL receiving LEUKINE on Studies 301, 302 and 303 was observed on day 18, and on day 24 in 50 patients treated with placebo (see Table 7). The median duration of hospitalization was six days shorter for the LEUKINE group than for the placebo group. Median duration of infectious episodes (defined as fever and neutropenia; or two positive cultures of the same organism; or fever >38°C and one positive blood culture; or clinical evidence of infection) was three days less in the group treated with LEUKINE. The median duration of antibacterial administration in the post transplantation period was four days shorter for the patients treated with LEUKINE than for placebo-treated patients.

Table 7: Autologous BMT: Combined Analysis from Placebo-Controlled Clinical Trials of Responses in Patients with NHL and ALL Median Values (days)

	ANC ≥500 cells /mm^3	ANC ≥1000 cells/mm^3	Duration of Hospitalization	Duration of Infection	Duration of Antibacterial Therapy
LEUKINE n=54	18[a,b]	24 [a, b]	25 [a]	1 [a]	21 [a]
Placebo n=50	24	32	31	4	25

[a] p <0.05 Wilcoxon or Cochran-Mantel-Haenszel RIDIT chi-squared
[b] p <0.05 Log rank

14.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation

A multicenter, randomized, placebo-controlled, and double-blinded study (study 9002) was conducted to evaluate the safety and efficacy of LEUKINE for promoting hematopoietic reconstitution following allogeneic BMT. A total of 109 adult and pediatric patients (53 LEUKINE, 56 placebo) were enrolled in the study. The median age was 34.7 years (range 2.2-65.1 years). Twenty-three patients (11 LEUKINE, 12 placebo) were 18 years old or younger. Sixty-seven patients had myeloid malignancies (33 AML, 34 CML), 17 had lymphoid malignancies (12 ALL, 5 NHL), three patients had Hodgkin's disease, six had multiple myeloma, nine had myelodysplastic disease, and seven patients had aplastic anemia. In 22 patients at one of the seven study sites, bone marrow harvests were depleted of T cells. Preparative regimens included cyclophosphamide, busulfan, cytosine arabinoside, etoposide, methotrexate, corticosteroids, and asparaginase. Some patients also received total body, splenic, or testicular irradiation. Primary GVHD prophylaxis was cyclosporine and a corticosteroid.

Accelerated myeloid engraftment was associated with significant laboratory and clinical benefits. Compared to placebo, administration of LEUKINE significantly improved the following: time to neutrophil engraftment, duration of hospitalization, number of patients with bacteremia, and overall incidence of infection (see Table 8).

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

Table 8: Allogeneic BMT: Analysis of Data from Placebo-Controlled Clinical Trial Median Values (days or number of patients)

	ANC ≥500/mm^3	ANC ≥1000/mm^3	Number of Patients with Infections	Number of Patients with Bacteremia	Days of Hospitalization
LEUKINE n=53	13[a]	14 [a]	30 [a]	9[b]	25 [a]
Placebo n=56	17	19	42	19	26

[a] p <0.05 generalized Wilcoxon test
[b] p <0.05 simple chi-square test

Median time to myeloid recovery (ANC ≥500 cells/mm^3) in 53 patients receiving LEUKINE was 4 four days less than in 56 patients treated with placebo (see Table 8). The numbers of patients with bacteremia and infection were significantly lower in the LEUKINE group compared to the placebo group (9/53 versus 19/56 and 30/53 versus 42/56, respectively). There were a number of secondary laboratory and clinical endpoints. Of these, only the incidence of severe (grade 3/4) mucositis was significantly improved in the LEUKINE group (4/53) compared to the placebo group (16/56) at p<0.05. LEUKINE-treated patients also had a shorter median duration of post transplant IV antibiotic infusions, and a shorter median number of days to last platelet and RBC transfusions compared to placebo patients, but none of these differences reached statistical significance.

14.5 Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure After Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation

A historically-controlled study (study 501) was conducted in patients experiencing graft failure following allogeneic or autologous BMT to determine whether LEUKINE improved survival after BMT failure.

Three categories of patients were eligible for this study:

1. patients displaying a delay in neutrophil recovery (ANC ≤100 cells/mm^3 by day 28 post transplantation);
2. patients displaying a delay in neutrophil recovery (ANC ≤100 cells/mm^3 by day 21 post transplantation) and who had evidence of an active infection; and
3. patients who lost their marrow graft after a transient neutrophil recovery (manifested by an average of ANC ≥500 cells/mm^3 for at least one week followed by loss of engraftment with ANC <500 cells/mm^3 for at least one week beyond day 21 post transplantation).

A total of 140 eligible adult and pediatric patients from 35 institutions were treated with LEUKINE and evaluated in comparison to 103 historical control patients from a single institution. One hundred sixty-three patients had lymphoid or myeloid leukemia, 24 patients had NHL, 19 patients had Hodgkin's disease and 37 patients had other diseases, such as aplastic anemia, myelodysplasia or non-hematologic malignancy. The majority of patients (223 out of 243) had received prior chemotherapy with or without radiotherapy and/or immunotherapy prior to preparation for transplantation. The median age of enrolled patients was 27 years (range 1-66 years). Thirty-seven patients were younger than 18 years of age.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
[illegible] М.С.
21.03.2023

One hundred-day survival was improved in favor of the patients treated with LEUKINE for graft failure following either autologous or allogeneic BMT. In addition, the median survival was improved by greater than two-fold. The median survival of patients treated with LEUKINE after autologous failure was 474 days versus 161 days for the historical patients. Similarly, after allogeneic failure, the median survival was 97 days with LEUKINE treatment and 35 days for the historical controls. Improvement in survival was better in patients with fewer impaired organs. The Multiple Organ Failure (MOF) score is a clinical and laboratory assessment of seven major organ systems: cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, hematologic, renal, hepatic, and neurologic. Median survival by MOF category is presented in Table 9.

Table 9: Median Survival by Multiple Organ Failure (MOF) Category Median Survival (days)

	MOF ≤2 Organs	MOF >2 Organs	MOF (Composite of both groups)
Autologous BMT			
LEUKINE	474 (n=58)	78.5 (n=10)	474 (n=68)
Historical	165 (n=14)	39 (n=3)	161 (n=17)
Allogeneic BMT			
LEUKINE	174 (n=50)	27 (n=22)	97 (n=72)
Historical	52.5 (n=60)	15.5 (n=26)	35 (n=86)

14.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)

Efficacy studies of LEUKINE could not be conducted in humans with acute radiation syndrome for ethical and feasibility reasons. The use of LEUKINE in the H-ARS indication was based on efficacy studies conducted in animals and data supporting LEUKINE's effect on severe neutropenia in patients undergoing autologous or allogeneic BMT following myelosuppressive chemotherapy with or without total body irradiation, and in patients with acute myelogenous leukemia following myelosuppressive chemotherapy *[see Dosage and Administration (2.1 to 2.6)]*.

The recommended dose of LEUKINE for adults exposed to myelosuppressive doses of radiation is 7 mcg/kg as a single daily SC injection *[see Dosage and Administration (2.6)]*. The 7 mcg/kg dosing regimen is based on population modeling and simulation analyses. The sargramostim exposure associated with the 7 mcg/kg adult dose is expected to be higher than sargramostim exposure in the nonclinical efficacy study and therefore are expected to provide sufficient pharmacodynamic activity to treat humans exposed to myelosuppressive doses of radiation *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The safety of LEUKINE at a dose of 250 mcg/m^2/day (approximately 7 mcg/kg) has been assessed on the basis of clinical experience in myeloid reconstitution in patients after autologous or allogeneic BMT, and in patients with AML *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The efficacy of LEUKINE was studied in a randomized, blinded, placebo-controlled study in a nonhuman primate model of radiation injury. Rhesus macaques (50% male) were randomized to a control (n = 36) or treated (n = 36) group. Animals were exposed to total body irradiation at a dose that would be lethal in 50% to 60% of animals (655 cGy) by day 60 post irradiation (lethal

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
21.03.2023

dose $[LD]_{50\text{-}60/60}$). Starting 48 ± 1 hour after irradiation, animals received daily SC injections of placebo (sterile water for injection, USP) or LEUKINE (7 mcg/kg/day). Blinded treatment was stopped when one of the following criteria was met: ANC ≥1,000 cells/mm^3 for 3 consecutive days or if the ANC ≥10,000 cells/mm^3. Animals received minimal supportive care that included a prophylactic antibiotic, antiemetic, analgesics, and parenteral fluids. No whole blood, blood products or individualized antibiotics were provided.

LEUKINE significantly (p=0.0018) increased survival at day 60 in irradiated nonhuman primates: 78% survival (28/36) in the LEUKINE group compared to 42% survival (15/36) in the control group.

In the same study, an exploratory cohort of 36 rhesus macaques randomized to control (n=18) or treated (n=18) was exposed to total body irradiation at a dose that would be lethal in 70-80% of animals (713 cGY) by day 60 post irradiation. LEUKINE increased survival at day 60 in irradiated nonhuman primates: 61% survival (11/18) in the LEUKINE group compared to 17% survival (3/18) in the control group.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

LEUKINE (sargramostim) for injection is a sterile, preservative-free, white lyophilized powder supplied in a carton containing five 250 mcg single-dose vials. (NDC 71837-5843-5).

Storage and Handling

Store LEUKINE vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze or shake. Do not use beyond the expiration date printed on the vial.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

LEUKINE should be used under the guidance and supervision of a health care professional. However, if the physician determines that LEUKINE may be used outside of the hospital or office setting, persons who will be administering LEUKINE should be instructed as to the proper dose, and the method of reconstituting and administering LEUKINE *[see Dosage and Administration (2.7)]*. If home use is prescribed, patients should be instructed in the importance of proper disposal and cautioned against the reuse of needles, syringes, drug product, and diluent. A puncture resistant container should be used by the patient for the disposal of used needles.

Advise patients of the following risks and potential risks with LEUKINE:

- Serious allergic reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infusion related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Risk of severe myelosuppression when LEUKINE administered within 24 hours of chemotherapy or radiotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Effusions and capillary leak syndrome *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Supraventricular arrhythmias *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Leukocytosis including eosinophilia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
[illegible] М.С.
21-03-2023

- Potential effect on malignant cells *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Pain including chest, abdominal, back, and joint pain *[see Adverse Reactions (6.1)]*
- Thromboembolic events *[see Adverse Reactions (6.3)]*
- Embryofetal Toxicity: Advise females of reproductive potential that LEUKINE may cause fetal harm and to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*
- Lactation: Advise lactating woman not to breastfeed during treatment and for at least 2 weeks after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*
- Advise patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (H-ARS) that efficacy studies of LEUKINE for this indication could not be conducted in humans for ethical and feasibility reasons and that, therefore, approval of this use was based on efficacy studies conducted in animals *[see Clinical Studies (14.6)]*

Instruct patients who self-administer LEUKINE:

- Do not reuse needles, syringes, or unused portions of vials
- Follow local requirements for proper disposal of used syringes, needles, and unused vials

LEUKINE® is a registered trademark licensed to Partner Therapeutics, Inc. Partner Therapeutics is a registered trademark of Partner Therapeutics, Inc.
Manufactured by: Partner Therapeutics, Inc., Lexington, MA 02421
US License No. 2087
©2020 Partner Therapeutics, Inc. All rights reserved.

Phone: 1-888-4RX-LEUKINE

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"

21.03.2022

LEUKINE- sargramostim injection, powder, lyophilized, for solution
LEUKINE- sargramostim injection, solution
Partner Therapeutics, Inc

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use LEUKINE safely and effectively. See full prescribing information for LEUKINE.

LEUKINE® (sargramostim) for injection, for subcutaneous or intravenous use
Initial U.S. Approval: 1991

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.7)	05/2022

INDICATIONS AND USAGE

LEUKINE is a leukocyte growth factor indicated:

- To shorten time to neutrophil recovery and to reduce the incidence of severe and life-threatening infections and infections resulting in death following induction chemotherapy in adult patients 55 years and older with acute myeloid leukemia (AML). (1.1)
- For the mobilization of hematopoietic progenitor cells into peripheral blood for collection by leukapheresis and autologous transplantation in adult patients. (1.2)
- For the acceleration of myeloid reconstitution following autologous bone marrow or peripheral blood progenitor cell transplantation in adult and pediatric patients 2 years of age and older. (1.3)
- For the acceleration of myeloid reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation in adult and pediatric patients 2 years of age and older. (1.4)
- For treatment of delayed neutrophil recovery or graft failure after autologous or allogeneic bone marrow transplantation in adult and pediatric patients 2 years of age and older. (1.5)
- To increase survival in adult and pediatric patients from birth to 17 years of age acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome [H-ARS]). (1.6)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

See Full Prescribing Information for dosage adjustments and timing of administration (2.1-2.6).

- AML, Neutrophil recovery following chemotherapy:
  - 250 mcg/m^2/day administered intravenously over a 4-hour period. (2.1)
- Mobilization of peripheral blood progenitor cells:
  - 250 mcg/m^2/day administered intravenously over 24 hours or subcutaneous injection once daily. (2.2)
- Post peripheral blood progenitor cell transplantation:
  - 250 mcg/m^2/day administered intravenously over 24 hours or subcutaneous injection once daily. (2.3)
- Myeloid reconstitution after autologous or allogeneic BMT:
  - 250 mcg/m^2/day administered intravenously over a 2-hour period. (2.4)
- BMT failure or engraftment delayed:
  - 250 mcg/m^2/day for 14 days as a 2-hour intravenous infusion. (2.5)
- Patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation, administer once daily as subcutaneous injection:
  - Adults and pediatric patients weighing >40 kg: 7 mcg/kg
  - Pediatric patients 15 kg to 40 kg: 10 mcg/kg
  - Pediatric patients <15 kg: 12 mcg/kg (2.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For injection (lyophilized powder): 250 mcg of sargramostim in single-dose vial for reconstitution (3)

CONTRAINDICATIONS

- Do not administer LEUKINE to patients with a history of serious allergic reactions, including anaphylaxis, to human granulocyte-macrophage colony stimulating factor such as sargramostim, yeast-derived products, or any component of the product. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity Reactions: Permanently discontinue LEUKINE in patients with serious allergic reactions. (5.1)

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
21.03.2023

- Infusion Related Reactions: Manage using infusion rate reductions or discontinuations. (5.2)
- Effusions and Capillary Leak Syndrome: Manage with dose-reduction, discontinuation, or diuretics. Monitor body weight and hydration status during therapy. (5.4)
- Supraventricular Arrhythmias: Risk may be increased in patients with history of cardiac arrhythmias. Manage medically and discontinue LEUKINE. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence >30%) were (6.1):

- In recipients of autologous BMT: fever, nausea, diarrhea, vomiting, mucous membrane disorder, alopecia, asthenia, malaise, anorexia, rash, gastrointestinal disorder and edema.
- In recipients of allogeneic BMT: diarrhea, fever, nausea, rash, vomiting, stomatitis, anorexia, high glucose, alopecia, abdominal pain, low albumin, headache and hypertension.
- In patients with AML: fever, liver toxicity, skin reactions, infections, metabolic laboratory abnormalities, nausea, diarrhea, genitourinary abnormalities, pulmonary toxicity, vomiting, neurotoxicity, stomatitis, alopecia and weight loss.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Partner Therapeutics, Inc., at 1-888-4RX-LEUKINE or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

DRUG INTERACTIONS

- Use with caution in patients receiving drugs that may potentiate LEUKINE's myeloproliferative effects, such as lithium and corticosteroids. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Benzyl alcohol–free formulation recommended. May cause fetal harm. (8.1)
- Pediatrics: In infants, avoid use of benzyl alcohol–containing solutions when feasible. (2.7, 5.9, 8.4)
- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 5/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Acute Myeloid Leukemia Following Induction Chemotherapy
1.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection
1.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation
1.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation
1.5 Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation: Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure
1.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Neutrophil Recovery Following Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia
2.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection
2.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation
2.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation
2.5 Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation: Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure
2.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)
2.7 Preparation and Administration of LEUKINE
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Infusion Related Reactions
5.3 Risk of Severe Myelosuppression when LEUKINE Administered within 24 hours of Chemotherapy or Radiotherapy

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"

21.03.2023

5.4 Effusions and Capillary Leak Syndrome
5.5 Supraventricular Arrhythmias
5.6 Leukocytosis
5.7 Potential Effect on Malignant Cells
5.8 Immunogenicity
5.9 Risk of Serious Adverse Reactions in Infants Due to Benzyl Alcohol Preservative
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Concomitant Use with Products that Induce Myeloproliferation
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Following Induction Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia
14.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection
14.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation
14.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation
14.5 Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure After Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation
14.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Acute Myeloid Leukemia Following Induction Chemotherapy

LEUKINE is indicated to shorten time to neutrophil recovery and to reduce the incidence of severe, life-threatening, or fatal infections following induction chemotherapy in adult patients 55 years and older with acute myeloid leukemia (AML).

1.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection

LEUKINE is indicated in adult patients with cancer undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for the mobilization of hematopoietic progenitor cells into

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"

21-03-2023

peripheral blood for collection by leukapheresis.

1.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation

LEUKINE is indicated for the acceleration of myeloid reconstitution following autologous peripheral blood progenitor cell (PBPC) or bone marrow transplantation in adult and pediatric patients 2 years of age and older with non-Hodgkin's lymphoma (NHL), acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Hodgkin's lymphoma (HL).

1.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation

LEUKINE is indicated for the acceleration of myeloid reconstitution in adult and pediatric patients 2 years of age and older undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-matched related donors.

1.5 Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation: Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure

LEUKINE is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 2 years and older who have undergone allogeneic or autologous bone marrow transplantation in whom neutrophil recovery is delayed or failed.

1.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)

LEUKINE is indicated to increase survival in adult and pediatric patients from birth to 17 years of age acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome [H-ARS]).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Neutrophil Recovery Following Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day administered intravenously over a 4-hour period starting approximately on day 11 or four days following the completion of induction chemotherapy, if the day 10 bone marrow is hypoplastic with less than 5% blasts. If a second cycle of induction chemotherapy is necessary, administer LEUKINE approximately four days after the completion of chemotherapy if the bone marrow is hypoplastic with less than 5% blasts. Continue LEUKINE until an absolute neutrophil count (ANC) greater than 1500 cells/mm^3 for 3 consecutive days or a maximum of 42 days. Do not administer LEUKINE within 24 hours preceding or following receipt of chemotherapy or radiotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Dose Modifications

Obtain a CBC with differential twice per week during LEUKINE therapy and modify the dose for the following:

- Leukemic regrowth: Discontinue LEUKINE immediately
- Grade 3 or 4 adverse reactions: Reduce the dose of LEUKINE by 50% or interrupt dosing until the reaction abates
- ANC greater than 20,000 cells/mm^3: Interrupt LEUKINE treatment or reduce the dose by 50%

2.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day administered intravenously over 24 hours or subcutaneously once daily. Continue at the same dose through the period of PBPC

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
31.03.2021

collection. The optimal schedule for PBPC collection has not been established. In clinical studies, collection of PBPC was usually begun after 5 days of LEUKINE and performed daily until protocol specified targets were achieved *[see Clinical Studies (14)]*.

If WBC greater than 50,000 cells/mm^3, reduce the LEUKINE dose by 50%. Consider other mobilization therapy if adequate numbers of progenitor cells are not collected.

2.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow Transplantation

Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day administered intravenously over 24 hours or subcutaneously once daily beginning immediately following infusion of progenitor cells and continuing until an ANC greater than 1500 cells/mm^3 for three consecutive days is attained. Do not administer LEUKINE within 24 hours preceding or following receipt of chemotherapy or radiotherapy.

Autologous Bone Marrow Transplantation

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day administered intravenously over a 2-hour period beginning two to four hours after bone marrow infusion, and not less than 24 hours after the last dose of chemotherapy or radiotherapy. Do not administer LEUKINE until the post marrow infusion ANC is less than 500 cells/mm^3. Continue LEUKINE until an ANC greater than 1500 cells/mm^3 for three consecutive days is attained. Do not administer LEUKINE within 24 hours preceding or following receipt of chemotherapy or radiotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

2.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day administered intravenously over a 2-hour period beginning two to four hours after bone marrow infusion, and not less than 24 hours after the last dose of chemotherapy or radiotherapy. Do not administer LEUKINE until the post marrow infusion ANC is less than 500 cells/mm^3. Continue LEUKINE until an ANC greater than 1500 cells/mm^3 for three consecutive days is attained. Do not administer LEUKINE within 24 hours preceding or following receipt of chemotherapy or radiotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Dose Modifications

Obtain a CBC with differential twice per week during LEUKINE therapy and modify the dose as for the following:

- Disease progression or blast cell appearance: Discontinue LEUKINE immediately
- Grade 3 or 4 adverse reactions: Reduce the dose of LEUKINE by 50% or temporarily discontinue until the reaction abates
- WBC greater than 50,000 cells/mm^3 or ANC greater than 20,000 cells/mm^3: Interrupt LEUKINE treatment or reduce the dose by 50%

2.5 Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation: Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure

The recommended dose is 250 mcg/m^2/day for 14 days as a 2-hour intravenous infusion. The dose can be repeated after 7 days off therapy if neutrophil recovery has not occurred. If neutrophil recovery still has not occurred, a third course of 500 mcg/m^2/day for 14 days may be tried after another 7 days off therapy. If there is still no improvement, it is unlikely that further dose escalation will be beneficial.

Dose Modifications

Obtain a CBC with differential twice per week during LEUKINE therapy and modify the dose as for the following:

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
21.03.2023

- Disease progression or blast cell appearance: Discontinue LEUKINE immediately
- Grade 3 or 4 adverse reactions: Reduce the dose of LEUKINE by 50% or temporarily discontinue until the reaction abates
- WBC greater than 50,000 cells/mm^3 or ANC greater than 20,000 cells/mm^3: Interrupt LEUKINE treatment or reduce the dose by 50%

2.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)

For patients with H-ARS, the recommended dose of LEUKINE is a subcutaneous injection administered once daily as follows:

- 7 mcg/kg in adult and pediatric patients weighing greater than 40 kg
- 10 mcg/kg in pediatric patients weighing 15 kg to 40 kg
- 12 mcg/kg in pediatric patients weighing less than 15 kg

Administer LEUKINE as soon as possible after suspected or confirmed exposure to radiation doses greater than 2 gray (Gy).

Estimate a patient's absorbed radiation dose (i.e., level of radiation exposure) based on information from public health authorities, biodosimetry if available, or clinical findings such as time to onset of vomiting or lymphocyte depletion kinetics.

Obtain a baseline CBC with differential and then serial CBCs approximately every third day until the ANC remains greater than 1,000/mm^3 for three consecutive CBCs. Do not delay administration of LEUKINE if a CBC is not readily available.

Continue administration of LEUKINE until the ANC remains greater than 1,000/mm^3 for three consecutive CBCs or exceeds 10,000/mm3 after a radiation-induced nadir.

2.7 Preparation and Administration of LEUKINE

- Do not administer LEUKINE simultaneously with or within 24 hours preceding cytotoxic chemotherapy or radiotherapy or within 24 hours following chemotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- LEUKINE for injection is a sterile, preservative-free lyophilized powder that requires reconstitution with 1 mL Sterile Water for Injection (without preservative), USP, to yield a clear, colorless single-dose solution or 1 mL Bacteriostatic Water for Injection, USP (with 0.9% benzyl alcohol as preservative) to yield a clear, colorless single-dose solution.

Use only LEUKINE for injection (lyophilized powder) reconstituted with Sterile Water for Injection without preservatives when administering LEUKINE to neonates or infants to avoid benzyl alcohol exposure *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Do NOT use an in-line membrane filter for intravenous infusion of LEUKINE.

- Store reconstituted solution under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F); DO NOT FREEZE.
- In the absence of compatibility and stability information, do not add other medication to infusion solutions containing LEUKINE. Use only 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to prepare intravenous infusion solutions.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. If particulate matter is present or the solution is discolored, the vial should not be used.

LEUKINE for Injection Preparation

Reconstitute the lyophilized powder with 1 mL of diluent. Do not mix the contents of vials reconstituted with different diluents together. Reconstitute with either Sterile Water for Injection, USP (without preservative) or Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9%

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"

21.03.2023

benzyl alcohol) for intravenous or subcutaneous administration. Discard any unused portions.

- When reconstituted with *Sterile Water for Injection, USP (without preservative)*, may store the reconstituted solution refrigerated at 2°C to 8°C and must use within 24 hours following reconstitution.
- When reconstituted with *Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol)*, may store the reconstituted solution refrigerated at 2°C to 8°C and must use within 20 days following reconstitution.

LEUKINE for Intravenous Administration

Dilute reconstituted LEUKINE in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. If the final concentration of LEUKINE is less than 10 mcg/mL, add Albumin (Human) to a final concentration of 0.1% [1 mL 5% Albumin (Human) per 1 mL 0.9% Sodium Chloride Injection, USP] to prevent adsorption of LEUKINE to the drug delivery system. LEUKINE for intravenous administration must be used immediately after dilution with 0.9 % Sodium Chloride Injection, USP.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For injection: 250 mcg of sargramostim as a white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution

4 CONTRAINDICATIONS

Do not administer LEUKINE to patients with a history of serious allergic reactions, including anaphylaxis, to human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor such as sargramostim, yeast-derived products, or any component of the product. Anaphylactic reactions have been reported with LEUKINE *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions, have been reported with LEUKINE. Parenteral administration of LEUKINE should be attended by appropriate precautions in case an allergic or untoward reaction occurs. If any serious allergic or anaphylactic reaction occurs, immediately discontinue LEUKINE therapy and institute medical management. Discontinue LEUKINE permanently for patients with serious allergic reactions.

5.2 Infusion Related Reactions

LEUKINE can cause infusion-related reactions. Infusion-related reactions may be characterized by respiratory distress, hypoxia, flushing, hypotension, syncope, and/or tachycardia following the first administration of LEUKINE in a particular cycle. These signs have resolved with symptomatic treatment and usually do not recur with subsequent doses in the same cycle of treatment.

Observe closely during infusion for symptoms, particularly in patients with pre-existing lung disease. If patients display dyspnea or other acute symptoms, reduce the rate of infusion by 50%. If symptoms persist or worsen despite rate reduction, discontinue the LEUKINE infusion. If patient experiences infusion-related reaction, subsequent intravenous infusions may be administered following the standard dose schedule with

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
21.03.2023

careful monitoring.

5.3 Risk of Severe Myelosuppression when LEUKINE Administered within 24 hours of Chemotherapy or Radiotherapy

Due to the potential sensitivity of rapidly dividing hematopoietic progenitor cells, LEUKINE should not be administered simultaneously with or within 24 hours preceding cytotoxic chemotherapy or radiotherapy or within 24 hours following chemotherapy. In one controlled study, patients with small cell lung cancer received LEUKINE and concurrent thoracic radiotherapy and chemotherapy or the identical radiotherapy and chemotherapy without LEUKINE. The patients randomized to LEUKINE had significantly higher incidence of adverse reactions, including higher mortality and a higher incidence of grade 3 and 4 infections and grade 3 and 4 thrombocytopenia.

5.4 Effusions and Capillary Leak Syndrome

Edema, capillary leak syndrome, and pleural and/or pericardial effusion, have been reported in patients after LEUKINE administration. In 156 patients enrolled in placebo-controlled studies using LEUKINE at a dose of 250 mcg/m^2/day by 2-hour IV infusion, the reported incidences of fluid retention (LEUKINE vs. placebo) were as follows: peripheral edema, 11% vs. 7%; pleural effusion, 1% vs. 0%; and pericardial effusion, 4% vs. 1%. Capillary leak syndrome was not observed in this limited number of studies; based on other uncontrolled studies and reports from users of marketed LEUKINE, the incidence is estimated to be less than 1%. In patients with preexisting pleural and pericardial effusions, administration of LEUKINE may aggravate fluid retention; however, fluid retention associated with or worsened by LEUKINE has been reversible after interruption or dose reduction of LEUKINE with or without diuretic therapy. LEUKINE should be used with caution in patients with preexisting fluid retention, pulmonary infiltrates, or congestive heart failure. Body weight and hydration status should be carefully monitored during LEUKINE administration.

5.5 Supraventricular Arrhythmias

Supraventricular arrhythmia has been reported in uncontrolled studies during LEUKINE administration, particularly in patients with a previous history of cardiac arrhythmia. These arrhythmias have been reversible after discontinuation of LEUKINE. Use LEUKINE with caution in patients with preexisting cardiac disease.

5.6 Leukocytosis

White blood cell counts of ≥ 50,000/mm^3 were observed in patients receiving LEUKINE. Monitor complete blood counts (CBC) with differential twice per week. Base the decision whether to reduce the dose or interrupt treatment on the clinical condition of the patient *[see Dosage and Administration (2.1, 2.4, 2.5, 2.6)]*. Following cessation of LEUKINE therapy, excessive blood counts have returned to normal or baseline levels within 3 to 7 days.

5.7 Potential Effect on Malignant Cells

LEUKINE is a growth factor that primarily stimulates normal myeloid precursors. However, the possibility that LEUKINE can act as a growth factor for any tumor type, particularly myeloid malignancies, cannot be excluded. Because of the possibility of tumor growth potentiation, precaution should be exercised when using this drug in any malignancy with myeloid characteristics.

Discontinue LEUKINE therapy if disease progression is detected during LEUKINE treatment.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
24.03.202

5.8 Immunogenicity

Treatment with LEUKINE may induce neutralizing anti-drug antibodies. The incidence of anti-sargramostim neutralizing antibodies may be related to duration of exposure to LEUKINE. In a study of patients with normal neutrophil count and a solid tumor in complete response (an unapproved use) treated with LEUKINE for up to 12 months, 82.9% of 41 evaluable patients developed anti-sargramostim neutralizing antibodies and the myelostimulatory effect of LEUKINE was not sustained by day 155 as assessed by WBC count. Use LEUKINE for the shortest duration required *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

5.9 Risk of Serious Adverse Reactions in Infants Due to Benzyl Alcohol Preservative

Serious and fatal adverse reactions including "gasping syndrome" can occur in neonates and low birth weight infants treated with benzyl alcohol-preserved drugs, including LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol). The "gasping syndrome" is characterized by central nervous system depression, metabolic acidosis, and gasping respirations.

Avoid administration of solutions containing benzyl alcohol (including LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP [0.9% benzyl alcohol]) to neonates and low birth weight infants. Instead, administer lyophilized LEUKINE reconstituted with Sterile Water for Injection, USP *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

If LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol) must be used in neonates and low birth weight infants, consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources including LEUKINE (LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water contains 9 mg of benzyl alcohol per mL). The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known *[see Use in Specific Populations (8.4) and Dosage and Administration (2.7)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infusion Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Risk of Severe Myelosuppression when LEUKINE Administered within 24 Hours of Chemotherapy or Radiotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Effusions and Capillary Leak Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Supraventricular Arrhythmias *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Leukocytosis *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Potential Effect on Malignant Cells *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Immunogenicity *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Risk of Serious Adverse Reactions in Infants Due to Benzyl Alcohol Preservative *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell (PBPC) and Bone Marrow Transplantation

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"

21.03.2023

Studies 301, 302 and 303 enrolled a total of 156 patients after autologous or allogeneic marrow or PBPC transplantation. In these placebo-controlled studies, pediatric and adult patients received once-daily intravenous infusions of LEUKINE 250 mcg/m^2 or placebo for 21 days.

In Studies 301, 302, and 303, there was no difference in relapse rate between the LEUKINE and placebo-treated patients. Adverse reactions reported in at least 10% of patients who received intravenous LEUKINE or at a rate that was at least 5% higher than the placebo arm are shown in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions after Autologous Marrow or PBPC Transplantation in at Least 10% of Patients Receiving Intravenous LEUKINE or at Least 5% Higher than the Placebo Arm

Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=79) %	Placebo (n=77) %	Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=79) %	Placebo (n=77) %
Body, General			**Metabolic, Nutritional Disorder**		
Fever	95	96	Edema	34	35
Mucous membrane disorder	75	78	Peripheral edema	11	7
Asthenia	66	51	**Respiratory System**		
Malaise	57	51	Dyspnea	28	31
Sepsis	11	14	Lung disorder	20	23
Digestive System			**Blood and Lymphatic System**		
Nausea	90	96	Blood dyscrasia	25	27
Diarrhea	89	82	**Cardiovascular Vascular System**		
Vomiting	85	90	Hemorrhage	23	30
Anorexia	54	58	**Urogenital System**		
GI disorder	37	47	Urinary tract disorder	14	13
GI hemorrhage	27	33	**Nervous System**		
Stomatitis	24	29	CNS disorder	11	16
Liver damage	13	14			
Skin and Appendages					
Alopecia	73	74			
Rash	44	38			

Additional Clinically Significant Adverse Reactions Occurring in Less than 10% Incidence

Investigations: Elevated creatinine, elevated bilirubin, elevate transaminases

Allogeneic Bone Marrow Transplantation

In the placebo-controlled trial of 109 patients after allogeneic BMT (Study 9002), acute graft-vs-host disease occurred in 55% on the LEUKINE arm and in 59% on the placebo arm. Adverse reactions reported in at least 10% of patients who received IV LEUKINE or at a rate at least 5% higher than the placebo arm are shown in **Table 2**.

Table 2: Adverse Reactions after Allogeneic Marrow Transplantation in at Least 10% of Patients Receiving Intravenous LEUKINE or at Least 5% Higher than the Placebo Arm

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
21.03.2023

Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=53) %	Placebo (n=56) %	Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=53) %	Placebo (n=56) %
Body, General			Eye hemorrhage	11	0
Fever	77	80	**Cardiovascular Vascular System**		
Abdominal pain	38	23	Hypertension	34	32
Headache	36	36	Tachycardia	11	9
Chills	25	20	**Metabolic / Nutritional Disorders**		
Pain	17	36	Bilirubinemia	30	27
Asthenia	17	20	Hyperglycemia	25	23
Chest pain	15	9	Peripheral edema	15	21
Digestive System			Increased creatinine	15	14
Diarrhea	81	66	Hypomagnesemia	15	9
Nausea	70	66	Increased SGPT	13	11
Vomiting	70	57	Edema	13	11
Stomatitis	62	63	**Respiratory System**		
Anorexia	51	57	Pharyngitis	23	13
Dyspepsia	17	20	Epistaxis	17	16
Hematemesis	13	7	Dyspnea	15	14
Dysphagia	11	7	Rhinitis	11	14
GI hemorrhage	11	5	**Blood and Lymphatic System**		
Skin and Appendages			Thrombocytopenia	19	34
Rash	70	73	Leukopenia	17	29
Alopecia	45	45	**Nervous System**		
Pruritus	23	13	Paresthesia	11	13
Musculoskeletal System			Insomnia	11	9
Bone pain	21	5	Anxiety	11	2
Arthralgia	11	4	**Laboratory Abnormalities***		
Special Senses			High glucose	49	41
			Low albumin	36	27
			High BUN	17	23

* Grade 3 and 4 laboratory abnormalities only. Denominators may vary due to missing laboratory measures.

Acute Myeloid Leukemia Following Induction Chemotherapy

Nearly all patients in both arms developed leukopenia, thrombocytopenia, and anemia. Adverse reactions reported in at least 10% of patients who received LEUKINE or at least 5% higher than the placebo arm are reported in Table 3.

Table 3: Adverse Reactions after Treatment of AML in at Least 10% of Patients Receiving Intravenous LEUKINE or at Least 5% Higher than the Placebo Arm

Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=52) %	Placebo (n=47) %	Adverse Reactions by Body System	LEUKINE (n=52) %	Placebo (n=47) %
Body, General			**Metabolic, Nutritional Disorder**		

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

Fever (no infection)	81	74	Metabolic Laboratory Abnormalities	58	49
Infection	65	68	Edema	25	23
Weight loss	37	28	**Respiratory System**		
Chills	19	26	Pulmonary toxicity	48	64
Allergy	12	15	**Blood and Lymphatic System**		
Digestive System			**Coagulation**	19	21
Nausea	58	55	**Cardiovascular System**		
Liver toxicity	77	83	Hemorrhage	29	43
Diarrhea	52	3	Hypertension	25	32
Vomiting	46	34	Cardiac	23	32
Stomatitis	42	43	Hypotension	13	26
Anorexia	13	11	**Urogenital System**		
Skin and Appendages			GU abnormalities	50	57
Skin Reactions	77	45	**Nervous System**		
Alopecia	37	51	Neuro-clinical	42	53
			Neuro-motor	25	26
			Neuro-psych	15	26

There was no significant difference between the arms in the proportion of patients achieving complete remission (CR; 69% in the LEUKINE group and 55% in the placebo group). There was also no significant difference in relapse rates; 12 of 36 patients who received LEUKINE and five of 26 patients who received placebo relapsed within 180 days of documented CR (p=0.26). The study was not sized to assess the impact of LEUKINE treatment on response.

Graft Failure

In a historically controlled study of 86 patients with AML, the LEUKINE treated group exhibited an increased incidence of weight gain (p=0.007), low serum proteins, and prolonged prothrombin time (p=0.02) when compared to the control group. Two LEUKINE treated patients had progressive increase in circulating monocytes and promonocytes and blasts in the marrow, which reversed when LEUKINE was discontinued. The historical control group exhibited an increased incidence of cardiac events (p=0.018), liver function abnormalities (p=0.008), and neurocortical hemorrhagic events (p=0.025). Headache (26%), pericardial effusion (25%), arthralgia (21%), and myalgia (18%) were also reported in patients treated with LEUKINE in the graft failure study.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity with LEUKINE. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, duration of treatment, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to sargramostim in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or other products may be misleading.

In 214 patients with a variety of underlying diseases, neutralizing anti-sargramostim antibodies were detected in 5 patients (2.3%) after receiving LEUKINE by continuous IV infusion (3 patients) or SC injection (2 patients) for 28 to 84 days in multiple courses (as

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

assessed by GM-CSF dependent human cell-line proliferation assay). All 5 patients had impaired hematopoiesis before the administration of LEUKINE, and consequently the effect of the development of anti-sargramostim antibodies on normal hematopoiesis could not be assessed.

Antibody studies of 75 patients with Crohn's disease (a disease for which LEUKINE is not indicated), with normal hematopoiesis and no other immunosuppressive drugs, receiving LEUKINE daily for 8 weeks by SC injection, showed 1 patient (1.3%) with detectable neutralizing anti-sargramostim antibodies (as assessed by GM-CSF dependent human cell-line proliferation assay).

In an experimental use trial where LEUKINE was given for an extended period, 53 patients with melanoma in complete remission (a disease for which LEUKINE is not indicated) received adjuvant therapy with LEUKINE 125 mcg/m^2 once daily (maximum dose 250 mcg) from day 1 to 14 every 28 days for 1 year. Serum samples from patients assessed at day 0, 2 weeks, 1 month, and 5 and/or 12 months were tested retrospectively for the presence of anti-sargramostim antibodies. Of 43 evaluable patients (having at least 3 timepoint samples post treatment), 42 (97.7%) developed anti-sargramostim binding antibody as assessed by ELISA and confirmed using an immunoprecipitation assay. Of these 42 patients, 41 had sufficient sample and were further tested: 34 patients (82.9%) developed anti-sargramostim neutralizing antibodies (as determined by a cell based luciferase reporter gene neutralizing antibody assay); 17 (50%) of these patients did not have a sustained pharmacodynamic effect of LEUKINE by day 155 as assessed by WBC counts. This study provided limited assessment of the impact of antibody formation on the safety and efficacy of LEUKINE.

Serious allergic and anaphylactoid reactions have been reported with LEUKINE, but the rate of occurrence of antibodies in such patients has not been assessed.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of LEUKINE in clinical trials and/or postmarketing surveillance. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Infusion related reactions including dyspnea, hypoxia, flushing, hypotension, syncope and/or tachycardia [see Warnings and Precautions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Serious allergic reactions/hypersensitivity, including anaphylaxis, skin rash, urticaria, generalized erythema, and flushing *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Effusions and capillary leak syndrome *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Supraventricular arrhythmias *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Leukocytosis including eosinophilia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Thromboembolic events
- Pain, including chest, abdominal, back, and joint pain
- Injection site reactions

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Concomitant Use with Products that Induce Myeloproliferation

Avoid the concomitant use of LEUKINE and products that induce myeloproliferation (such as lithium and corticosteroids). Such products may increase the myeloproliferative effects of LEUKINE. Monitor patients receiving both LEUKINE and products that induce myeloproliferation frequently for clinical and laboratory signs of excess myeloproliferative effects.

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP contain 0.9% benzyl alcohol, which has been associated with gasping syndrome in neonates and infants. The preservative benzyl alcohol can cause serious adverse reactions and death when administered intravenously to neonates and infants. If LEUKINE is needed during pregnancy, reconstitute LEUKINE for injection only with Sterile Water for injection without preservatives *[see Dosage and Administration (2.7) and Use in Specific Populations (8.4)]*.

The limited available data on LEUKINE use in pregnant women are insufficient to inform the drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Based on animal studies LEUKINE may cause embryofetal harm. In animal reproduction studies, administration of LEUKINE to pregnant rabbits during organogenesis resulted in adverse developmental outcomes including increased spontaneous abortion at systemic exposures ≥1.3 times the human exposure expected at the recommended human dose *[see Data]*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2%-4% and 15%-20%, respectively.

Data

Animal data

In an embryofetal developmental study and a prenatal and postnatal study, pregnant rabbits were administered SC doses of LEUKINE during the period of gestation day (GD) 6 to GD19, GD19 to GD28, or GD19 to parturition at 25, 70, and 200 mcg/kg/day. An increase in spontaneous abortions, late resorptions, and post implantation loss, and a reduction in viable fetuses, mean live litter size, and offspring body weight were evident in rabbits treated with LEUKINE at 200 mcg/kg/day. No adverse effects were observed at ≤70 mcg/kg/day.

After the first administration in rabbits, the dose of 200 mcg/kg/day corresponds to a systemic exposure (AUC) of approximately 11-25.3 times the exposures observed in patients treated with the clinical LEUKINE dose of 250 mcg/m^2; however, due to the production of anti-LEUKINE antibodies with repeat administration, the AUC in rabbits was reduced to 1.3-5.5 times the clinical exposure by the end of the dosing periods.

Similarly, after the first administration in rabbits, the dose of 70 mcg/kg/day corresponds to a systemic exposure (AUC) of approximately 7 to 11 times the exposures observed in patients treated with the clinical LEUKINE dose of 250 mcg/m^2; however, due to the production of anti-LEUKINE antibodies with repeat administration, the AUC in rabbits was reduced to 1.0-1.2 times the clinical exposure by the end of the dosing periods.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of LEUKINE in human milk, the effects

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2025

on the breastfed child, or the effects on milk production. Administration of LEUKINE to rabbits during lactation resulted in reduction in postnatal offspring survival *[see Data]*. Because of the potential for serious adverse reactions advise a lactating woman not to breastfeed during treatment and for at least 2 weeks after the last dose.

Data

There are no data regarding the presence of LEUKINE in rabbit milk. However, in the prenatal and postnatal study, lactating rabbits were administered SC doses of LEUKINE during the period of lactation day (LD) 1 to LD14 at 25, 70, and 200 mcg/kg/day. At doses ≥25 mcg/kg/day a reduction in postnatal offspring survival was observed. Maternal toxicity was also observed at LEUKINE doses ≥25 mcg/kg/day.

After the first administration in rabbits, the dose of 25 mcg/kg/day corresponds to a systemic AUC of approximately 2.6 times the exposure observed in patients treated with the clinical LEUKINE dose of 250 mcg/m^2 however, due to the production of anti-LEUKINE antibodies with repeat administration, the exposure in rabbits decreased to 0.2 times the clinical exposure by the end of the dosing period.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of LEUKINE have been established in pediatric patients 2 years of age and older for autologous peripheral blood progenitor cells and bone marrow transplantation, allogeneic bone marrow transplantation, and treatment of delayed neutrophil recovery or graft failure. Use of LEUKINE for these indications in this age group is based on adequate and well-controlled studies of LEUKINE in adults, in addition to clinical data in 12, 23, and 37 pediatric patients, respectively *[See Clinical Studies (14.3, 14.4 and 14.5)]*. The pediatric adverse reactions were consistent with those reported in the adult population.

The safety and effectiveness of LEUKINE for pediatric patients less than 2 years of age for autologous peripheral blood progenitor cells and bone marrow transplantation, allogeneic bone marrow transplantation, and treatment of delayed neutrophil recovery or graft failure have not been established.

The use of LEUKINE to increase survival in pediatric patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (H-ARS) is based on efficacy studies conducted in animals and clinical data supporting the use of LEUKINE in patients undergoing autologous or allogeneic BMT following myelosuppressive chemotherapy with or without total body irradiation. Efficacy studies of LEUKINE could not be conducted in humans with acute radiation syndrome for ethical and feasibility reasons. Modeling and simulation were used to derive dosing regimens that are predicted to provide pediatric patients with exposure comparable to the observed exposure in adults receiving 7 mcg/kg *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The dose for pediatric patients is based on weight *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established in:

- Acute Myeloid Leukemia: Neutrophil Recovery Following Induction Chemotherapy
- Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection

Avoid administration of solutions containing benzyl alcohol [LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol)] to neonates and low birth weight infants. Instead, administer lyophilized LEUKINE reconstituted with Sterile Water for Injection, USP *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

Serious adverse reactions including fatal reactions and the "gasping syndrome" occurred in premature infants in the neonatal intensive care unit who received drugs containing benzyl alcohol as a preservative. In these cases, benzyl alcohol dosages of 99 to 234 mg/kg/day produced high levels of benzyl alcohol and its metabolites in the blood

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

and urine (blood levels of benzyl alcohol were 0.61 to 1.38 mmol/L). Additional adverse reactions included gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Preterm, low birth weight infants may be more likely to develop these reactions because they may be less able to metabolize benzyl alcohol.

If LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol) must be used in neonates and low birth weight infants, consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources including LEUKINE (LEUKINE for injection reconstituted with Bacteriostatic Water for Injection, USP [0.9% benzyl alcohol] contains 9 mg of benzyl alcohol per mL). The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of LEUKINE did not include a sufficient numbers of subject aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

10 OVERDOSAGE

Doses up to 100 mcg/kg/day (4,000 mcg/m^2/day or 16 times the recommended dose) were administered to four patients in a Phase 1 uncontrolled clinical study by continuous IV infusion for 7 to 18 days. Increases in WBC up to 200,000 cells/mm^3 were observed. Adverse events reported were dyspnea, malaise, nausea, fever, rash, sinus tachycardia, headache, and chills. All these events were reversible after discontinuation of LEUKINE.

In case of overdosage, discontinue LEUKINE therapy and monitor the patient for WBC increase and respiratory symptoms.

11 DESCRIPTION

Sargramostim is a glycosylated recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhu GM-CSF) produced by recombinant DNA technology in a yeast (*S. cerevisiae*) expression system. Sargramostim is a glycoprotein of 127 amino acids characterized by three primary molecular species having molecular masses of 19,500, 16,800 and 15,500 Daltons.

The amino acid sequence of sargramostim differs from the natural human GM-CSF by a substitution of leucine at position 23, and the carbohydrate moiety may be different from the native protein. Sargramostim differs from human GM-CSF by one amino acid at position 23, where leucine is substituted for arginine.

LEUKINE (sargramostim) for injection is supplied as a sterile, preservative-free, white lyophilized powder in a single-dose vial for subcutaneous or intravenous use. Each single-dose vial delivers 250 mcg sargramostim. Inactive ingredients are mannitol (40 mg), sucrose (10 mg), and tromethamine (1.2 mg). Reconstitution with 1 mL of the appropriate diluent (sterile water for injection or bacteriostatic water for injection) yields a solution containing 250 mcg/mL sargramostim at a pH range of 7.1 - 7.7 with a deliverable volume of 1 mL (250 mcg).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

12.1 Mechanism of Action

Sargramostim (GM-CSF) belongs to a group of growth factors termed colony-stimulating factors which support survival, clonal expansion, and differentiation of hematopoietic progenitor cells. GM-CSF induces partially committed progenitor cells to divide and differentiate in the granulocyte-macrophage pathways which include neutrophils, monocytes/macrophages and myeloid-derived dendritic cells.

GM-CSF is also capable of activating mature granulocytes and macrophages. GM-CSF is a multilineage factor and, in addition to dose-dependent effects on the myelomonocytic lineage, can promote the proliferation of megakaryocytic and erythroid progenitors. However, other factors are required to induce complete maturation in these two lineages. The various cellular responses (i.e., division, maturation, activation) are induced through GM-CSF binding to specific receptors expressed on the cell surface of target cells.

The biological activity of GM-CSF is species-specific. Consequently, *in vitro* studies have been performed on human cells to characterize the pharmacological activity of GM-CSF. In vitro exposure of human bone marrow cells to GM-CSF at concentrations ranging from 1-100 ng/mL results in the proliferation of hematopoietic progenitors and in the formation of pure granulocyte, pure macrophage, and mixed granulocyte macrophage colonies. Chemotactic, anti-fungal, and anti-parasitic activities of granulocytes and monocytes are increased by exposure to GM-CSF in vitro. GM-CSF increases the cytotoxicity of monocytes toward certain neoplastic cell lines and activates polymorphonuclear neutrophils to inhibit the growth of tumor cells.

12.2 Pharmacodynamics

LEUKINE stimulates hematopoietic precursor cells and increases neutrophil, eosinophil, megakaryocyte, macrophage, and dendritic cell production. In AML adult patients undergoing induction chemotherapy [see Clinical Studies (14.1)], LEUKINE at daily doses of 250 mcg/m^2 significantly shortened the median duration of ANC <500/mm^3 by 4 days and <1000/mm^3 by 7 days following induction; 75% of patients receiving sargramostim achieved ANC greater than 500/mm^3 by day 16 compared to day 25 for patients receiving placebo. Animal data and clinical data in humans suggest a correlation between sargramostim exposure and the duration of severe neutropenia as a predictor of efficacy. At doses of 250 mcg/m^2(approximately 7 mcg/kg in a 70 kg human with a body surface area of 1.96), daily LEUKINE treatment reduced the duration of severe neutropenia.

12.3 Pharmacokinetics

Intravenous Administration (IV)

Peak concentrations of sargramostim were observed in blood samples obtained during or immediately after completion of LEUKINE infusion.

Subcutaneous Administration (SC)

Based on a population pharmacokinetics analysis of lyophilized LEUKINE data, the mean C_{max} after a 7 mcg/kg SC dose (equivalent to a 250 mcg/m^2 dose in a 70 kg human with a body surface area of 1.96) was 3.03 ng/mL and mean AUC_{0-24} was 21.3 ng•h/mL (Table 4). There is no accumulation of GM-CSF after repeat SC dosing and steady state conditions are met after a single SC dose.

Table 4: Sargramostim serum C_{max} and AUC Exposure (CV%) in Humans after Subcutaneous Administration

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

Data type	Sargramostim dose	Formulation	Number of healthy subjects	AUC (CV%) (ng·h/mL)	C_{max}(CV%) (ng/mL)
Observed	6.5 mcg/kg	Lyophilized LEUKINE	39	20.4 (28.7%)	3.15 (35.2%)
Population PK model simulation	7 mcg/kg	Lyophilized LEUKINE	500	21.3 (32.6)	3.03 (31.0)

Absorption

After SC administration GM-CSF was detected in the serum early (15 min) and reached maximum serum concentrations between 2.5 and 4 h. The absolute bioavailability with the SC route, when compared to the IV route, was 75%.

Distribution

The observed volume of distribution after IV (Vz) administration was 96.8.

Elimination

LEUKINE administered SC to healthy adult volunteers, GM-CSF had a terminal elimination half-life of 1.4 h. The observed total body clearance/subcutaneous bioavailability (CL/F) was 23 L/h. Specific metabolism studies were not conducted, because LEUKINE is a protein and is expected to degrade to small peptides and individual amino acids.

Special Populations

Adult patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (H-ARS)

The pharmacokinetics of sargramostim are not available in adult patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation. Pharmacokinetic data in irradiated and non-irradiated non-human primates and in healthy human adults were used to derive human doses for patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation. Modeling and simulation of the healthy human adult pharmacokinetic data indicate that sargramostim C_{max} and AUC exposures at a LEUKINE dose of 7 mcg/kg in patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation are expected to exceed sargramostim C_{max} (97.6% of patients) and AUC (100% of patients) exposures at a LEUKINE dose of 7 mcg/kg in non-human primates.

Pediatric patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (H-ARS)

The pharmacokinetics of sargramostim was not available in pediatric patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation. The pharmacokinetics of sargramostim in pediatric patients after being exposed to myelosuppressive doses of radiation were estimated by scaling the adult population pharmacokinetic model to the pediatric population. The model-predicted mean AUC_{0-24} values at 7, 10, and 12 mcg/kg doses of LEUKINE in pediatric patients weighing greater than 40 kg (~adolescents), 15 to 40 kg (~young children), and 0 to less than 15 kg (~newborns to toddlers), respectively, were similar to AUC values in adults after a 7 mcg/kg dose.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

Carcinogenicity and genetic toxicology studies have not been conducted with LEUKINE.

Impairment of Fertility

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Радєєва М.С.
21.03.2023

LEUKINE had no effect on fertility of female rabbits up to a dose of 200 mcg/kg/day.

The toxicology studies with up to 6 weeks of exposure to LEUKINE in sexually mature female and male cynomolgus monkeys did not reveal findings in male or female reproductive organs that would suggest impairment of fertility up to a dose of 200 mcg/kg/day. At 200 mcg/kg, the AUC exposure of LEUKINE was 8.8 to 11.4 times (monkeys) and 2.0 to 25.3 times (rabbits) the exposure in humans at the recommended clinical dose of 250 mcg/m^2.

After the first administration, a dose of 200 mcg/kg/day corresponds to an AUC of approximately 11.4 (monkeys) and 25.3 (rabbits) times the exposures observed in patients treated with the clinical LEUKINE dose of 250 mcg/m^2; however, due to the production of anti-LEUKINE antibodies with repeat administration, the AUC decreased to 8.8 (monkeys) and 2.0 (rabbits) times the clinical exposure by the end of the dosing periods.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Following Induction Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia

The efficacy of LEUKINE in the treatment of AML was evaluated in a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial (study 305) of 99 newly-diagnosed adult patients, 55-70 years of age, receiving induction with or without consolidation. A combination of standard doses of daunorubicin (days 1-3) and ara-C (days 1-7) was administered during induction and high dose ara-C was administered days 1-6 as a single course of consolidation, if given. Bone marrow evaluation was performed on day 10 following induction chemotherapy. If hypoplasia with <5% blasts was not achieved, patients immediately received a second cycle of induction chemotherapy. If the bone marrow was hypoplastic with <5% blasts on day 10 or four days following the second cycle of induction chemotherapy, LEUKINE (250 mcg/m^2/day) or placebo was given intravenously over four hours each day, starting four days after the completion of chemotherapy. Study drug was continued until an ANC ≥1500 cells/mm^3 for three consecutive days was attained or a maximum of 42 days. LEUKINE or placebo was also administered after the single course of consolidation chemotherapy if delivered (ara-C 3-6 weeks after induction following neutrophil recovery). Study drug was discontinued immediately if leukemic regrowth occurred.

LEUKINE significantly shortened the median duration of ANC <500 cells/mm3 by 4 days and <1000 cells/mm^3 by 7 days following induction (see Table 5). Of patients receiving LEUKINE, 75% achieved ANC >500 cells/mm^3 by day 16, compared to day 25 for patients receiving placebo. The proportion of patients receiving one cycle (70%) or two cycles (30%) of induction was similar in both treatment groups. LEUKINE significantly shortened the median times to neutrophil recovery whether one cycle (12 vs. 15 days) or two cycles (14 vs. 23 days) of induction chemotherapy was administered. Median times to platelet (>20,000 cells/mm^3) and RBC transfusion independence were not significantly different between treatment groups.

Table 5: Hematological Recovery (in Days) in Patients with AML: Induction

Dataset	LEUKINE n=52[a] Median (25%, 75%)	Placebo n=47 Median (25%, 75%)	p-value[b]
ANC >500/mm^3 [c]	13 (11, 16)	17 (13, 25)	0.009
ANC >1000/mm^3 [d]	14 (12, 18)	21 (13, 34)	0.003
PLT >20,000/mm^3 [e]	11 (7, 14)	12 (9, >42)	0.10

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

RBC[f]	12 (9, 24)	14 (9, 42)	0.53

[a] Patients with missing data censored
[b] p = Generalized Wilcoxon
[c] 2 patients on LEUKINE and 4 patients on placebo had missing values
[d] 2 patients on LEUKINE and 3 patients on placebo had missing values
[e] 4 patients on placebo had missing values
[f] 3 patients on LEUKINE and 4 patients on placebo had missing values

During the consolidation phase of treatment, LEUKINE did not shorten the median time to recovery of ANC to 500 cells/mm^3 (13 days) or 1000 cells/mm^3 (14.5 days) compared to placebo. There were no significant differences in time to platelet and RBC transfusion independence.

The incidence of severe infections and deaths associated with infections was significantly reduced in patients who received LEUKINE. During induction or consolidation, 27 of 52 patients receiving LEUKINE and 35 of 47 patients receiving placebo had at least one grade 3, 4 or 5 infection (p=0.02). Twenty-five patients receiving LEUKINE and 30 patients receiving placebo experienced severe and fatal infections during induction only. There were significantly fewer deaths from infectious causes in the LEUKINE arm (3 vs. 11, p=0.02). The majority of deaths in the placebo group were associated with fungal infections with pneumonia as the primary infection.

14.2 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization and Collection

A retrospective review was conducted of data from adult patients with cancer undergoing collection of peripheral blood progenitor cells (PBPC) at a single transplant center. Mobilization of PBPC and myeloid reconstitution post transplant were compared between four groups of patients (n=196) receiving LEUKINE for mobilization and a historical control group who did not receive any mobilization treatment [progenitor cells collected by leukapheresis without mobilization (n=100)]. Sequential cohorts received LEUKINE. The cohorts differed by dose (125 or 250 mcg/m^2/day), route (IV over 24 hours or SC) and use of LEUKINE post transplant. Leukaphereses were initiated for all mobilization groups after the WBC reached 10,000 cells/mm^3. Leukaphereses continued until both a minimum number of mononucleated cells (MNC) were collected (6.5 or 8.0 × 10^8/kg body weight) and a minimum number of aphereses (5-8) were performed. Both minimum requirements varied by treatment cohort and planned conditioning regimen. If subjects failed to reach a WBC of 10,000 cells/mm^3 by day 5, another cytokine was substituted for LEUKINE.

Marked mobilization effects were seen in patients administered the higher dose of LEUKINE (250 mcg/m^2) either IV (n=63) or SC (n=41). PBPCs from patients treated at the 250 mcg/m^2/day dose had a significantly higher number of granulocyte-macrophage colony-forming units (CFU-GM) than those collected without mobilization. The mean value after thawing was 11.41 × 10^4 CFU-GM/kg for all LEUKINE-mobilized patients, compared to 0.96 × 10^4/kg for the non-mobilized group. A similar difference was observed in the mean number of erythrocyte burst-forming units (BFU-E) collected (23.96 × 10^4/kg for patients mobilized with 250 mcg/m^2 doses of LEUKINE administered SC vs. 1.63 × 10^4/kg for non-mobilized patients).

A second retrospective review of data from patients undergoing PBPC at another single transplant center was also conducted. LEUKINE was given SC at 250 mcg/m^2/day once a day (n=10) or twice a day (n=21) until completion of apheresis. Apheresis was begun on day 5 of LEUKINE administration and continued until the targeted MNC count of 9 × 10^8/kg or CD34+ cell count of 1 × 10^6/kg was reached. There was no difference in CD34+ cell count in patients receiving LEUKINE once or twice a day.

14.3 Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell and Bone Marrow

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
[illegible] М.С.
21.03.2023

Transplantation

The efficacy of LEUKINE to accelerate myeloid reconstitution following autologous PBPC was established in the retrospective review above. After transplantation, mobilized subjects had shorter times to neutrophil recovery and fewer days between transplantation and the last platelet transfusion compared to non-mobilized subjects. Neutrophil recovery (ANC >500 cells/mm^3) was more rapid in patients administered LEUKINE following PBPC transplantation with LEUKINE-mobilized cells (see Table 6). Mobilized patients also had fewer days to the last platelet transfusion and last RBC transfusion, and a shorter duration of hospitalization than did non-mobilized subjects.

Table 6: ANC and Platelet Recovery after PBPC Transplantation

	LEUKINE Route for Mobilization	**Post transplant LEUKINE**	**Median Day ANC >500 cells/mm^3**	**Median Day of Last platelet transfusion**
No Mobilization	—	No	29	28
LEUKINE 250 mcg/m^2	IV	No	21	24
	IV	Yes	12	19
	SC	Yes	12	17

The efficacy of LEUKINE on time to myeloid reconstitution following autologous BMT was established by three single-center, randomized, placebo-controlled and double-blinded studies (studies 301, 302, and 303) in adult and pediatric patients undergoing autologous BMT for lymphoid malignancies. A total of 128 patients (65 LEUKINE, 63 placebo) were enrolled in these three studies. The median age was 38 years (range 3-62 years), and 12 patients were younger than 18 years of age. The majority of the patients had lymphoid malignancy (87 NHL, 17 ALL), 23 patients had Hodgkin lymphoma, and one patient had AML. In 72 patients with NHL or ALL, the bone marrow harvest was purged with one of several monoclonal antibodies prior to storage. No chemical agent was used for *in vitro* treatment of the bone marrow. Preparative regimens in the three studies included cyclophosphamide (total dose 120-150 mg/kg) and total body irradiation (total dose 1,200-1,575 rads). Other regimens used in patients with Hodgkin's disease and NHL without radiotherapy consisted of three or more of the following in combination (expressed as total dose): cytosine arabinoside (400 mg/m^2) and carmustine (300 mg/m^2), cyclophosphamide (140-150 mg/kg), hydroxyurea (4.5 grams/m^2), and etoposide (375-450 mg/m^2).

Compared to placebo, administration of LEUKINE in two studies (study 301: 44 patients, 23 patients treated with LEUKINE, and study 303: 47 patients, 24 treated with LEUKINE) significantly improved the following hematologic and clinical endpoints: time to neutrophil recovery, duration of hospitalization and infection experience or antibacterial usage. In the third study (study 302: 37 patients who underwent autologous BMT, 18 treated with LEUKINE) there was a positive trend toward earlier myeloid engraftment in favor of LEUKINE. This latter study differed from the other two in having enrolled a large number of patients with Hodgkin lymphoma who had also received extensive radiation and chemotherapy prior to harvest of autologous bone marrow. In the following combined analysis of the three studies, these two subgroups (NHL and ALL vs. Hodgkin lymphoma) are presented separately.

Patients with Lymphoid Malignancy (Non-Hodgkin's Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia)

Neutrophil recovery (ANC ≥500 cells/mm^3) in 54 patients with NHL or ALL receiving LEUKINE on Studies 301, 302 and 303 was observed on day 18, and on day 24 in 50 patients treated with placebo (see Table 7). The median duration of hospitalization was

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
21.03.2023

six days shorter for the LEUKINE group than for the placebo group. Median duration of infectious episodes (defined as fever and neutropenia; or two positive cultures of the same organism; or fever >38°C and one positive blood culture; or clinical evidence of infection) was three days less in the group treated with LEUKINE. The median duration of antibacterial administration in the post transplantation period was four days shorter for the patients treated with LEUKINE than for placebo-treated patients.

Table 7: Autologous BMT: Combined Analysis from Placebo-Controlled Clinical Trials of Responses in Patients with NHL and ALL Median Values (days)

	ANC ≥500 cells /mm^3	ANC ≥1000 cells /mm^3	Duration of Hospitalization	Duration of Infection	Duration of Antibacterial Therapy
LEUKINE n=54	18[a, b]	24[a, b]	25[a]	1[a]	21[a]
Placebo n=50	24	32	31	4	25

[a] p <0.05 Wilcoxon or Cochran-Mantel-Haenszel RIDIT chi-squared
[b] p <0.05 Log rank

14.4 Allogeneic Bone Marrow Transplantation

A multicenter, randomized, placebo-controlled, and double-blinded study (study 9002) was conducted to evaluate the safety and efficacy of LEUKINE for promoting hematopoietic reconstitution following allogeneic BMT. A total of 109 adult and pediatric patients (53 LEUKINE, 56 placebo) were enrolled in the study. The median age was 34.7 years (range 2.2-65.1 years). Twenty-three patients (11 LEUKINE, 12 placebo) were 18 years old or younger. Sixty-seven patients had myeloid malignancies (33 AML, 34 CML), 17 had lymphoid malignancies (12 ALL, 5 NHL), three patients had Hodgkin's disease, six had multiple myeloma, nine had myelodysplastic disease, and seven patients had aplastic anemia. In 22 patients at one of the seven study sites, bone marrow harvests were depleted of T cells. Preparative regimens included cyclophosphamide, busulfan, cytosine arabinoside, etoposide, methotrexate, corticosteroids, and asparaginase. Some patients also received total body, splenic, or testicular irradiation. Primary GVHD prophylaxis was cyclosporine and a corticosteroid.

Accelerated myeloid engraftment was associated with significant laboratory and clinical benefits. Compared to placebo, administration of LEUKINE significantly improved the following: time to neutrophil engraftment, duration of hospitalization, number of patients with bacteremia, and overall incidence of infection (see Table 8).

Table 8: Allogeneic BMT: Analysis of Data from Placebo-Controlled Clinical Trial Median Values (days or number of patients)

	ANC ≥500 cells /mm^3	ANC ≥1000 cells /mm^3	Number of Patients with Infections	Number of Patients with Bacteremia	Days of Hospitalization
LEUKINE n=53	13[a]	14[a]	30[a]	9[b]	25[a]
Placebo n=56	17	19	42	19	26

[a] p <0.05 generalized Wilcoxon test
[b] p <0.05 simple chi-square test

Median time to myeloid recovery (ANC ≥500 cells/mm^3) in 53 patients receiving LEUKINE

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

was 4 four days less than in 56 patients treated with placebo (see Table 8). The numbers of patients with bacteremia and infection were significantly lower in the LEUKINE group compared to the placebo group (9/53 versus 19/56 and 30/53 versus 42/56, respectively). There were a number of secondary laboratory and clinical endpoints. Of these, only the incidence of severe (grade 3/4) mucositis was significantly improved in the LEUKINE group (4/53) compared to the placebo group (16/56) at $p<0.05$. LEUKINE-treated patients also had a shorter median duration of post transplant IV antibiotic infusions, and a shorter median number of days to last platelet and RBC transfusions compared to placebo patients, but none of these differences reached statistical significance.

14.5 Treatment of Delayed Neutrophil Recovery or Graft Failure After Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation

A historically-controlled study (study 501) was conducted in patients experiencing graft failure following allogeneic or autologous BMT to determine whether LEUKINE improved survival after BMT failure.

Three categories of patients were eligible for this study:

1. patients displaying a delay in neutrophil recovery (ANC ≤100 cells/mm^3 by day 28 post transplantation);
2. patients displaying a delay in neutrophil recovery (ANC ≤100 cells/mm^3 by day 21 post transplantation) and who had evidence of an active infection; and
3. patients who lost their marrow graft after a transient neutrophil recovery (manifested by an average of ANC ≥500 cells/mm^3 for at least one week followed by loss of engraftment with ANC <500 cells/mm^3 for at least one week beyond day 21 post transplantation).

A total of 140 eligible adult and pediatric patients from 35 institutions were treated with LEUKINE and evaluated in comparison to 103 historical control patients from a single institution. One hundred sixty-three patients had lymphoid or myeloid leukemia, 24 patients had NHL, 19 patients had Hodgkin's disease and 37 patients had other diseases, such as aplastic anemia, myelodysplasia or non-hematologic malignancy. The majority of patients (223 out of 243) had received prior chemotherapy with or without radiotherapy and/or immunotherapy prior to preparation for transplantation. The median age of enrolled patients was 27 years (range 1-66 years). Thirty-seven patients were younger than 18 years of age.

One hundred-day survival was improved in favor of the patients treated with LEUKINE for graft failure following either autologous or allogeneic BMT. In addition, the median survival was improved by greater than two-fold. The median survival of patients treated with LEUKINE after autologous failure was 474 days versus 161 days for the historical patients. Similarly, after allogeneic failure, the median survival was 97 days with LEUKINE treatment and 35 days for the historical controls. Improvement in survival was better in patients with fewer impaired organs. The Multiple Organ Failure (MOF) score is a clinical and laboratory assessment of seven major organ systems: cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, hematologic, renal, hepatic, and neurologic. Median survival by MOF category is presented in Table 9.

Table 9: Median Survival by Multiple Organ Failure (MOF) Category Median Survival (days)

	MOF ≤2 Organs	MOF >2 Organs	MOF (Composite of both groups)
Autologous BMT			
LEUKINE	474 (n=58)	78.5 (n=10)	474 (n=68)

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

Historical	165 (n=14)	39 (n=3)	161 (n=17)
Allogeneic BMT			
LEUKINE	174 (n=50)	27 (n=22)	97 (n=72)
Historical	52.5 (n=60)	15.5 (n=26)	35 (n=86)

14.6 Acute Exposure to Myelosuppressive Doses of Radiation (H-ARS)

Efficacy studies of LEUKINE could not be conducted in humans with acute radiation syndrome for ethical and feasibility reasons. The use of LEUKINE in the H-ARS indication was based on efficacy studies conducted in animals and data supporting LEUKINE's effect on severe neutropenia in patients undergoing autologous or allogeneic BMT following myelosuppressive chemotherapy with or without total body irradiation, and in patients with acute myelogenous leukemia following myelosuppressive chemotherapy *[see Dosage and Administration (2.1 to 2.6)]*.

The recommended dose of LEUKINE for adults exposed to myelosuppressive doses of radiation is 7 mcg/kg as a single daily SC injection *[see Dosage and Administration (2.6)]*. The 7 mcg/kg dosing regimen is based on population modeling and simulation analyses. The sargramostim exposure associated with the 7 mcg/kg adult dose is expected to be higher than sargramostim exposure in the nonclinical efficacy study and therefore are expected to provide sufficient pharmacodynamic activity to treat humans exposed to myelosuppressive doses of radiation *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The safety of LEUKINE at a dose of 250 mcg/m^2/day (approximately 7 mcg/kg) has been assessed on the basis of clinical experience in myeloid reconstitution in patients after autologous or allogeneic BMT, and in patients with AML *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The efficacy of LEUKINE was studied in a randomized, blinded, placebo-controlled study in a nonhuman primate model of radiation injury. Rhesus macaques (50% male) were randomized to a control (n = 36) or treated (n = 36) group. Animals were exposed to total body irradiation at a dose that would be lethal in 50% to 60% of animals (655 cGy) by day 60 post irradiation (lethal dose $[LD]_{50\text{-}60/60}$). Starting 48 ± 1 hour after irradiation, animals received daily SC injections of placebo (sterile water for injection, USP) or LEUKINE (7 mcg/kg/day). Blinded treatment was stopped when one of the following criteria was met: ANC ≥1,000 cells/mm^3 for 3 consecutive days or if the ANC ≥10,000 cells/mm^3. Animals received minimal supportive care that included a prophylactic antibiotic, antiemetic, analgesics, and parenteral fluids. No whole blood, blood products or individualized antibiotics were provided.

LEUKINE significantly (p=0.0018) increased survival at day 60 in irradiated nonhuman primates: 78% survival (28/36) in the LEUKINE group compared to 42% survival (15/36) in the control group.

In the same study, an exploratory cohort of 36 rhesus macaques randomized to control (n=18) or treated (n=18) was exposed to total body irradiation at a dose that would be lethal in 70-80% of animals (713 cGY) by day 60 post irradiation. LEUKINE increased survival at day 60 in irradiated nonhuman primates: 61% survival (11/18) in the LEUKINE group compared to 17% survival (3/18) in the control group.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

LEUKINE (sargramostim) for injection is a sterile, preservative-free, white lyophilized powder supplied in a carton containing five 250 mcg single-dose vials. (NDC 71837-5843-5).

Storage and Handling

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

Store LEUKINE vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze or shake. Do not use beyond the expiration date printed on the vial.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

LEUKINE should be used under the guidance and supervision of a health care professional. However, if the physician determines that LEUKINE may be used outside of the hospital or office setting, persons who will be administering LEUKINE should be instructed as to the proper dose, and the method of reconstituting and administering LEUKINE *[see Dosage and Administration (2.7)]*. If home use is prescribed, patients should be instructed in the importance of proper disposal and cautioned against the reuse of needles, syringes, drug product, and diluent. A puncture resistant container should be used by the patient for the disposal of used needles.

Advise patients of the following risks and potential risks with LEUKINE:

- Serious allergic reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infusion related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Risk of severe myelosuppression when LEUKINE administered within 24 hours of chemotherapy or radiotherapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Effusions and capillary leak syndrome *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Supraventricular arrhythmias *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Leukocytosis including eosinophilia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Potential effect on malignant cells *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Pain including chest, abdominal, back, and joint pain *[see Adverse Reactions (6.1)]*
- Thromboembolic events *[see Adverse Reactions (6.3)]*
- Embryofetal Toxicity: Advise females of reproductive potential that LEUKINE may cause fetal harm and to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*
- Lactation: Advise lactating woman not to breastfeed during treatment and for at least 2 weeks after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*
- Advise patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation (H-ARS) that efficacy studies of LEUKINE for this indication could not be conducted in humans for ethical and feasibility reasons and that, therefore, approval of this use was based on efficacy studies conducted in animals *[see Clinical Studies (14.6)]*

Instruct patients who self-administer LEUKINE:

- Do not reuse needles, syringes, or unused portions of vials
- Follow local requirements for proper disposal of used syringes, needles, and unused vials

LEUKINE® is a registered trademark licensed to Partner Therapeutics, Inc. Partner Therapeutics is a registered trademark of Partner Therapeutics, Inc.
Manufactured by: Partner Therapeutics, Inc., Lexington, MA 02421
US License No. 2087
©2020 Partner Therapeutics, Inc. All rights reserved.

AW009-00

Phone: 1-888-4RX-LEUKINE

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фалєєва М.С.

21.03.2023

Patient Information

LEUKINE® (loo-kine) (sargramostim) injection

LEUKINE® (loo-kine) (sargramostim) for injection

What is LEUKINE?

LEUKINE is a man-made form of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). GM-CSF is a substance produced by the body. It stimulates the growth of certain white blood cells that are important in the body's fight against infection.

Acute Radiation Syndrome: The effectiveness of LEUKINE for this use was only studied in animals because it could not be studied in people.

Do not take LEUKINE if you have had a serious allergic reaction to human GM-CSF, such as sargramostim, products that are made from yeast, or any of the ingredients in LEUKINE. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in LEUKINE.

Before receiving LEUKINE, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have heart or lung disease
- are allergic to benzyl alcohol
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if LEUKINE will harm your unborn baby. See **"What are the possible side effects of LEUKINE?"** Talk to your healthcare provider about the type of LEUKINE that is right for you.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if LEUKINE passes into your breast milk. Do not breast feed during treatment and for at least 2 weeks after your last dose of LEUKINE.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive LEUKINE?

- LEUKINE comes in two ways: as a solution or as a powder to be mixed for injection.
- LEUKINE is given as an injection under your skin (subcutaneous injection) by a healthcare provider.
- **If your healthcare provider decides that the subcutaneous injections can be given at home by you or your caregiver, see the detailed "Instructions for Use" that comes with your LEUKINE for information on how to draw up and inject a dose of LEUKINE.**
- **If your healthcare provider gives you LEUKINE for injection (powder) to be mixed, carefully follow your healthcare provider's instructions on how to store, mix, draw up and inject the medicine.**
- You and your caregiver should be shown how to prepare and inject LEUKINE before you use it, by your healthcare provider.
- Your healthcare provider will tell you how much LEUKINE to inject and when to inject it. Do not change your dose or stop LEUKINE unless your healthcare provider tells you to.
- If you are also receiving chemotherapy or radiation therapy, your dose of LEUKINE should be injected **at least 24 hours before or 24 hours after** your dose of chemotherapy and **at least 24 hours before** your dose of radiation therapy. Your healthcare provider will do blood tests to monitor your white blood cell count and, if necessary, adjust your LEUKINE dose.
- If you are receiving LEUKINE because you have been suddenly (acutely) exposed to an amount of radiation that can affect your bone marrow (Acute Radiation Syndrome), you will need to have blood tests about every 3 days during treatment with LEUKINE to check your white blood cell count until it returns to normal.
- If your child needs to receive LEUKINE for Acute Radiation Syndrome, follow your healthcare provider's instructions. LEUKINE injection contains the preservative benzyl

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєв М.С.
21.03.2023

alcohol.
- If you miss a dose of LEUKINE, talk to your healthcare provider about when you should give your next dose.

What are the possible side effects of LEUKINE?
LEUKINE may cause serious side effects, including:
- **Serious allergic reactions.** LEUKINE can cause serious allergic reactions that can be severe. Get medical help right away if you get any of the following signs or symptoms of a serious allergic reaction with LEUKINE, including: skin rash over your entire body, hives, trouble breathing, wheezing, swelling around your mouth or eyes, a fast heartbeat, sweating, and dizziness or feeling faint.
- **Infusion related reactions.** When LEUKINE is given as an infusion, it can cause reactions during or soon after an infusion. Tell your healthcare provider or nurse right away if you develop trouble breathing, skin flushing, a fast pulse, dizziness or you feel faint during or soon after your infusion.
- **Too much body fluid (fluid retention) and Capillary Leak Syndrome.** LEUKINE can cause you to have too much fluid in your body, and fluid may leak from blood vessels into your body's tissues. This can happen anywhere in your body, including around your heart and lungs. This condition is called "Capillary Leak Syndrome" (CLS). CLS can quickly cause you to have symptoms that may become life-threatening. Get emergency medical help right away if you develop any of the following symptoms:
  - swelling or puffiness of your feet or ankles, and are urinating less than usual
  - swelling of your stomach area (abdomen) and feeling of fullness
  - sudden weight gain
  - swollen legs or feet
  - trouble breathing
  - dizziness or feeling faint
  - a general feeling of tiredness
- **Abnormal heart rhythm.** An abnormal heart rhythm may happen during treatment with LEUKINE, especially in people with a history of an abnormal heart rhythm.
- **Increased white blood cell count.** LEUKINE can cause your white blood cell count to increase too high (leukocytosis). Your healthcare provider will check your blood during treatment with LEUKINE.
- **Risks of using LEUKINE in newborns, babies born with a low birth weight, and in pregnant women.** Some forms of LEUKINE may contain the preservative benzyl alcohol. Medicines that contain benzyl alcohol, including LEUKINE, can cause serious side effects that can lead to death in newborns and babies born with a low birth weight. Avoid using LEUKINE containing benzyl alcohol in newborns, babies born with a low birth weight, and in pregnant women. If LEUKINE needs to be given to your newborn or baby with a low birth weight, or in pregnant women, talk to your healthcare provider about this risk and which form of LEUKINE to use.

The most common side effects of LEUKINE in people who receive an autologous bone marrow transplant include: fever, nausea, diarrhea, vomiting, mouth sores, weakness and lack of energy, generally do not feel well, decreased appetite, rash, stomach and intestine problems, fluid buildup.
The most common side effects of LEUKINE in people who receive an allogeneic bone marrow transplant include: diarrhea, fever, nausea, rash, vomiting, mouth sores, decreased appetite, hair loss, stomach-area (abdomen) pain, headache and high blood pressure.
The most common side effects of LEUKINE LEUKINE in people with AML include: fever, liver problems, skin reactions, infections, abnormal amount of salts and other minerals in the blood, nausea, diarrhea, urinary tract problems, lung problems, vomiting,

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

nervous system problems, mouth sores, hair loss and weight loss.
These are not all the possible side effects of LEUKINE.
Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store LEUKINE injection (solution)?

- Store LEUKINE in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Do not freeze LEUKINE.
- Do not shake.
- Store LEUKINE vials in the original carton to protect from light.
- Do not use LEUKINE beyond the expiration date printed on the vial label.
- Used vials with remaining LEUKINE should be stored in the refrigerator and used within 20 days (be sure to mark down the date you first used the vial).
- Throw away (dispose of) any remaining LEUKINE after 20 days.

Keep LEUKINE out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of LEUKINE.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use LEUKINE for a condition for which it was not prescribed. Do not give LEUKINE to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about LEUKINE that is written for health professionals.

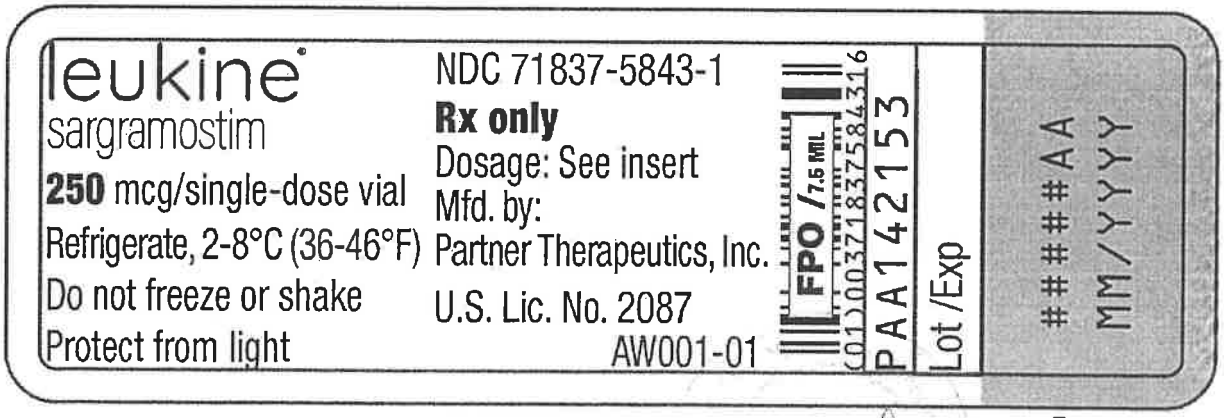
What are the ingredients in LEUKINE?
Active ingredient: sargramostim
Inactive ingredients:
LEUKINE injection: benzyl alcohol
LEUKINE for injection: mannitol, sucrose, tromethamine

LEUKINE® is a registered trademark licensed to Partner Therapeutics, Inc.
Manufactured by: Partner Therapeutics, Inc., Lexington, MA 02421
US License No. 2087
©2018 Partner Therapeutics, Inc.
For more information go to www.leukine.com, or call 1-888-4RX-LEUKINE

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Revised: 05/2018

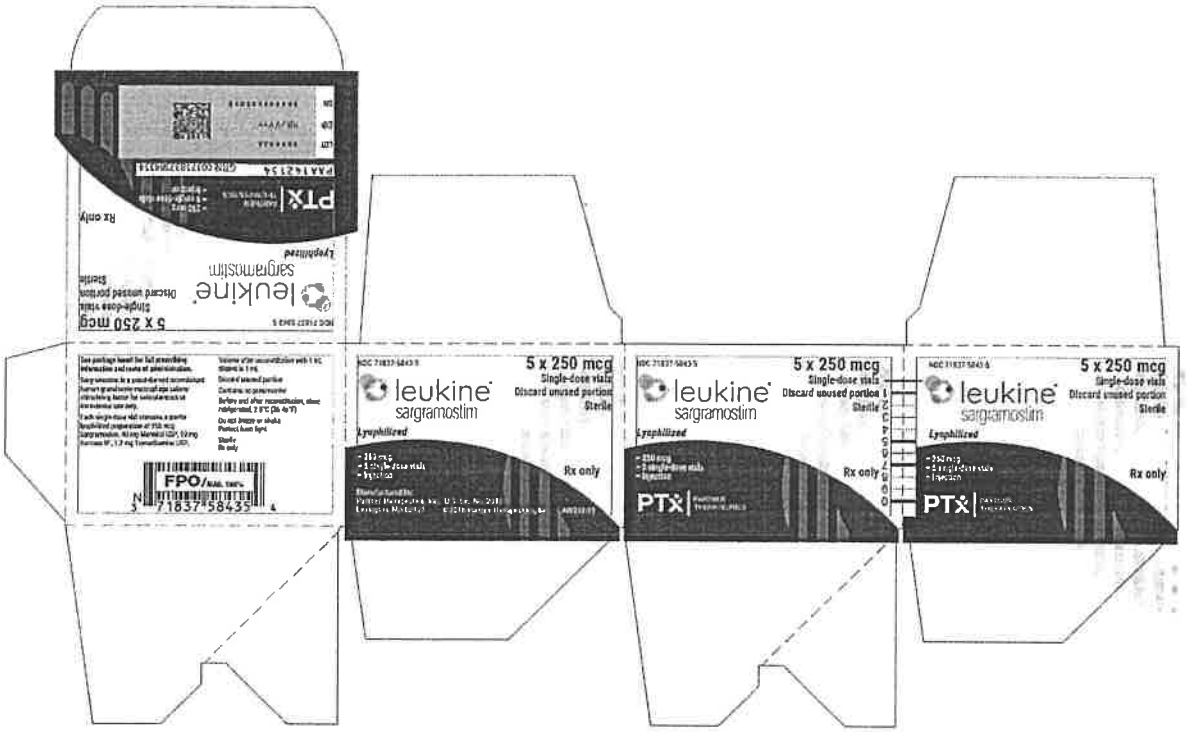
PRINCIPAL DISPLAY PANEL - NDC: 71837-5843-1 - 250 mcg Lyophilized Powder for Injection Vial Label



Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - NDC: 71837-5843-5 - 250 mcg Lyophilized Powder for Injection 5-count Carton Label



LEUKINE
sargramostim injection, powder, lyophilized, for solution

Product Information			
Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	Item Code (Source)	NDC:71837-5843
Route of Administration	SUBCUTANEOUS, INTRAVENOUS		

Active Ingredient/Active Moiety		
Ingredient Name	Basis of Strength	Strength
SARGRAMOSTIM (UNII: 5TAA004E22) (SARGRAMOSTIM - UNII:5TAA004E22)	SARGRAMOSTIM	250 ug in 1 mL

Inactive Ingredients	
Ingredient Name	Strength
MANNITOL (UNII: 3OWL53L36A)	40 mg in 1 mL
SUCROSE (UNII: C151H8M554)	10 mg in 1 mL
TROMETHAMINE (UNII: 023C2WHX2V)	1.2 mg in 1 mL
WATER (UNII: 059QF0KO0R)	
HYDROCHLORIC ACID (UNII: QTT17582CB)	

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.
21.03.2023

Product Characteristics			
Color	WHITE	Score	
Shape		Size	
Flavor		Imprint Code	
Contains			

Packaging				
#	Item Code	Package Description	Marketing Start Date	Marketing End Date
1	NDC:71837-5843-5	5 in 1 CARTON	05/30/2018	
1	NDC:71837-5843-1	1 mL in 1 VIAL, SINGLE-DOSE; Type 0: Not a Combination Product		

Marketing Information			
Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
BLA	BLA103362	03/05/1991	

LEUKINE

sargramostim injection, solution

Product Information			
Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	Item Code (Source)	NDC:71837-5844
Route of Administration	SUBCUTANEOUS, INTRAVENOUS		

Active Ingredient/Active Moiety		
Ingredient Name	Basis of Strength	Strength
SARGRAMOSTIM (UNII: 5TAA004E22) (SARGRAMOSTIM - UNII:5TAA004E22)	SARGRAMOSTIM	500 ug in 1 mL

Inactive Ingredients	
Ingredient Name	Strength
BENZYL ALCOHOL (UNII: LKG8494WBH)	0.011 mL in 1 mL
MANNITOL (UNII: 3OWL53L36A)	40 mg in 1 mL
SUCROSE (UNII: C151H8M554)	10 mg in 1 mL
TROMETHAMINE (UNII: 023C2WHX2V)	1.2 mg in 1 mL
WATER (UNII: 059QF0KO0R)	
HYDROCHLORIC ACID (UNII: QTT17582CB)	

Packaging				
#	Item Code	Package Description	Marketing Start Date	Marketing End Date
1	NDC:71837-5844-1	1 in 1 CARTON	03/05/1991	05/08/2012
1		1 mL in 1 VIAL, MULTI-DOSE; Type 0: Not a Combination Product		

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
Фадєєва М.С.

21.03.2023

2	NDC:71837-5844-5	5 in 1 CARTON	03/05/1991	05/08/2012
2		1 mL in 1 VIAL, MULTI-DOSE; Type 0: Not a Combination Product		

Marketing Information

Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
BLA	BLA103362	03/05/1991	05/08/2012

Labeler - Partner Therapeutics, Inc (080709490)

Establishment

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Partner Therapeutics		081059614	ANALYSIS(71837-5843, 71837-5844) , API MANUFACTURE(71837-5843, 71837-5844)

Revised: 5/2022

Partner Therapeutics, Inc

Директор
ТОВ "УКРФАРМГРУП"
[illegible] М.С.

21.03.2023