

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zarzio 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce

Zarzio 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zarzio 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce

Każdy ml roztworu zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 600 mikrogramom [ $\mu\text{g}$ ] filgrastymu\*.

Każda ampulko-strzykawka zawiera 30 mln j. (co odpowiada 300  $\mu\text{g}$ ) filgrastymu w 0,5 ml.

Zarzio 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce

Każdy ml roztworu zawiera 96 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 960 mikrogramom [ $\mu\text{g}$ ] filgrastymu\*.

Każda ampulko-strzykawka zawiera 48 mln j. (co odpowiada 480  $\mu\text{g}$ ) filgrastymu w 0,5 ml.

\* rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), wytwarzany przez E. coli techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce (do wstrzykiwań lub infuzji)

Przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

- Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPCs).
- U pacjentów (dzieci lub dorośli) z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów ( $\text{ANC}$ )  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$  oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.
- Leczenie przewlekłej neutropenii ( $\text{ANC} \leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu G-CSF oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

### Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

#### *Dawkowanie*

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę). Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać co najmniej 24 godziny po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podawaną podskórnie dawkę 230 µg/m<sup>2</sup> pc./dobę (4,0-8,4 µg/kg mc./dobę).

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczki limfatycznej przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii cytotoksycznej.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przejściowe zwiększenie liczby neutrofilów. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofilów nie jest zalecane.

#### *Sposób podawania*

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub po rozcieńczeniu roztworem glukozy 5% w postaci infuzji dożylniej codziennie przez 30 minut (patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylnie może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej.

### Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

#### *Dawkowanie*

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę). Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po cytotoksycznej chemioterapii i co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru neutrofilów dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów według następującego schematu:

| Liczba neutrofilów  | Dostosowanie dawki filgrastymu                          |
|---|---|
| > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l przez 3 kolejne dni  | Zmniejszyć do 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę) |
| Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l przez następne 3 dni z rzędu  | Przerwać podawanie filgrastymu                          |
| Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć, zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami |   |
| ANC = bezwzględna liczba neutrofilów  |   |

### *Sposób podawania*

Filgrastym można podawać w infuzji dożylniej przez 30 minut lub 24 godziny bądź w ciągłej infuzji podskórnej przez 24 godziny. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy 5% (patrz punkt 6.6).

### Mobilizacja PBPC u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC

#### *Dawkowanie*

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w dniu 5. i 6. są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę), począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC zwiększy się z  $< 0,5 \times 10^9/l$  do  $> 5,0 \times 10^9/l$ . U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

#### *Sposób podawania*

Podawanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii: Filgrastym można podawać w ciągłym wlewie podskórnym trwającym 24 godziny lub we wstrzyknięciu podskórnym. W przypadku infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy 5% (patrz punkt 6.6).

Podawanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC po leczeniu mielosupresyjnym: Filgrastym należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

### Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC

#### *Dawkowanie*

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować do dnia 6., jeśli jest to konieczne, tak aby możliwe było pobranie  $4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała biorcy.

#### *Sposób podawania*

Filgrastym należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

### Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (ang. severe chronic neutropenia SCN)

#### *Dawkowanie*

##### *Neutropenia wrodzona:*

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j./kg mc./dobę (12 µg/kg mc./dobę), jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

##### *Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna:*

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę), jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

#### *Dostosowanie dawki:*

Filgrastym należy podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż  $1,5 \times 10^9/l$ . Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można zwiększyć dwukrotnie lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak aby przeciętna liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy  $1,5 \times 10^9/l$  a  $10 \times 10^9/l$ . U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki  $\leq 24 \mu g/kg \text{ mc./dobę}$ . Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania filgrastymu w dawce większej niż  $24 \mu g/kg \text{ mc./dobę}$  u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

#### *Sposób podawania*

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: Filgrastym należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

#### Pacjenci zakażeni wirusem HIV

#### *Dawkowanie*

##### *W celu odwrócenia neutropenii:*

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi  $0,1 \text{ mln j./kg mc./dobę}$  ( $1 \mu g/kg \text{ mc./dobę}$ ) i jest zwiększana maksymalnie do  $0,4 \text{ mln j./kg mc./dobę}$  ( $4 \mu g/kg \text{ mc./dobę}$ ). Lek należy podawać do chwili, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). W badaniach klinicznych u ponad 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów (u mniej niż 10%) dla odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do  $1,0 \text{ mln j./kg mc./dobę}$  ( $10 \mu g/kg \text{ mc./dobę}$ ).

##### *W celu utrzymania prawidłowej liczby neutrofilów:*

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę  $30 \text{ mln j./dobę}$  ( $300 \mu g/dobę$ ). Może wystąpić konieczność dalszego dostosowania dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak aby utrzymywała się ona na poziomie  $> 2,0 \times 10^9/l$ . W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki  $30 \text{ mln j./dobę}$  ( $300 \mu g/dobę$ ) przez 1-7 dni w tygodniu, aby utrzymać wartości  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ , a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  może wystąpić konieczność długoterminowego podawania leku.

#### *Sposób podawania*

Odwrócenie neutropenii lub utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów: Filgrastym należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

#### Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne z filgrastymem obejmowały niewielką liczbę pacjentów w podeszłym wieku. Nie przeprowadzono jednak specjalnych badań dotyczących tej grupy pacjentów i dlatego nie jest możliwe podanie specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Zaburzenia czynności nerek

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny, jak u osób z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki leku.

## Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów ocenianych w programie badawczym dotyczącym SCN było w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna dla tej grupy wiekowej, która obejmowała większość pacjentów z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i u dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Specjalne ostrzeżenia

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania (patrz niżej).

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinie się białaczka lub wykazują oznaki rozwoju białaczki.

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne występujące po rozpoczęciu lub wznowieniu leczenia. U pacjentów z istotną klinicznie nadwrażliwością należy definitywnie zakończyć stosowanie produktu leczniczego Zarzio. Produktu leczniczego Zarzio nie należy podawać pacjentom z rozpoznaną w przeszłości nadwrażliwością na filgrastym lub pegfilgrastym.

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość indukowania reakcji układu immunologicznego (immunogenność). Częstość występowania przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko filgrastymowi jest na ogół niewielka. Podobnie jak w przypadku wszystkich biologicznych produktów leczniczych, występują przeciwciała wiążące; jednak jak dotychczas ich występowanie nie wiąże się z działaniem neutralizującym.

#### Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

##### *Wzrost komórek nowotworowych*

G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działanie obserwuje się w warunkach *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone. Nie zaleca się podawania filgrastymu w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na różnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Wobec ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myelogenous leukemia, AML), podawanie filgrastymu wymaga zachowania ostrożności.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu u pacjentów w wieku < 55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17), i inv(16)] nie zostały ustalone.

### *Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi*

Po podaniu filgrastymu niezbyt często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne. Osoby zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

### *Leukocytoza*

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) obserwowano ilość białych krwinek wynoszącą  $100 \times 10^9/l$  lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę możliwe ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż  $50 \times 10^9/l$  po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC produkt należy odstawić lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów zwiększy się do  $> 70 \times 10^9/l$ .

### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) pacjent może podlegać zwiększonemu ryzyku wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką małopłytkowość.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania małopłytkowości po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

### *Inne specjalne środki ostrożności*

Działanie filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych nie zostało zbadane. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u pacjentów otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, lub u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

U pacjentów, którzy otrzymują chemioterapię w dużych dawkach przed zabiegiem przeszczepienia, zgłaszano sporadycznie zaburzenia naczyniowe, w tym chorobę zarostowo-zakrzepową żył i zaburzenia objętości płynów.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. Graft versus Host Disease, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym występowaniem patologicznych wyników obrazowania kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretacji wyników obrazowania kości.

### Mobilizacja PBPC

Brak prospektywnych randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią mielosupresyjną) w tej samej populacji

pacjentów. Stopień zmienności między poszczególnymi pacjentami oraz między laboratoryjnymi metodami oznaczania komórek CD34<sup>+</sup> oznacza, że bezpośrednie porównanie poszczególnych badań jest trudne. Z tego powodu trudno zalecać optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważać w kontekście ogólnych celów leczenia dla poszczególnych pacjentów.

#### *Wcześniejsze leczenie preparatami cytotoksycznymi*

Pacjenci, którzy przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji PBPC, pozwalającej na uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ( $\geq 2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu co pacjenci leczenia mniej intensywnie.

Niektóre środki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki takie, jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych mogą zmniejszać liczbę tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. W przypadku przewidywanego przeszczepu komórek PBPC zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli liczba komórek progenitorowych jest niewystarczająca, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

#### *Ocena liczby komórek progenitorowych*

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy metodą cytometrii przepływowej liczby komórek CD34<sup>+</sup> różnią się w zależności od dokładności zastosowanej metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek oparte na wynikach badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34<sup>+</sup> a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnej liczby  $\geq 2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie komórek w ilości większej niż to minimum wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a w ilości mniejszej – z wolniejszą regeneracją.

#### *Zdrowi dawcy poddani mobilizacji PBPC*

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośredniej korzyści klinicznej dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych, zwracając szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu nie zostały ocenione u dawców w wieku poniżej 16 lat lub powyżej 60 lat.

U pacjentów otrzymujących filgrastym bardzo często zgłaszano małopłytkowość. Z tego powodu należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi.

U 35% analizowanych pacjentów obserwowano przemijającą małopłytkowość (płytki krwi  $< 100 \times 10^9/l$ ) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Spośród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła  $< 50 \times 10^9/l$ , co przypisywano zabiegowi leukaferazy.



Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferazy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi  $< 100 \times 10^9/l$  przed wykonaniem leukaferazy; w zasadzie aferezy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe lub u których rozpoznano zaburzenia hemostazy.

Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości  $> 70 \times 10^9/l$ .

Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy monitorować do czasu normalizacji parametrów hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przejściowe zaburzenia cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długookresowe bezpieczeństwo stosowania leku.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców (i pacjentów) obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz niezbyt częste przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne. Dlatego należy starannie kontrolować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części barku.

U zdrowych dawców często zgłaszano duszność, a inne działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach i hipoksja) zgłaszano niezbyt często. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz zapewnić odpowiednią opiekę lekarską.

#### *Biorcy alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych filgrastymem*

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego – ryzykiem wystąpienia ostrej i przewlekłej choroby GvHD.

### SCN

#### *Morfologia krwi*

U pacjentów otrzymujących filgrastym często zgłaszano małopłytkowość. Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości  $< 100\,000/mm^3$ , należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przejściowe zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, wymagające ścisłego monitorowania ilościowego.

#### *Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (ang. Myelodysplastic syndrome, MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem

jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

#### *Inne szczególne środki ostrożności*

Należy wykluczyć takie przyczyny przejściowej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Po podaniu filgrastymu bardzo często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i często zgłaszano przypadki pęknięcia śledziony. Osoby zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Splenomegalia jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. U 31% pacjentów biorących udział w badaniach udokumentowano wyczuwalne palpacyjnie powiększenie śledziony. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a następnie osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a 3% pacjentów wymagało wykonania splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

Krwiomocz był częsty, a białkomocz występował u niewielkiej liczby pacjentów. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

#### Zakażenie wirusem HIV

Po podaniu filgrastymu często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony. Osoby otrzymujące filgrastym i zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy z tego powodu zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

#### *Morfologia krwi*

Należy ściśle kontrolować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu oznaczać ANC codziennie. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC było oznaczane co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas stosowania przerywanych dawek filgrastymu, wynoszących 30 mln j./dobę (300 µg/dobę) mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

#### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych*

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych terapią lekami mielosupresyjnymi. Z uwagi na możliwość otrzymania większej dawki lub liczby tych preparatów podczas leczenia filgrastymem, pacjenci mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

#### *Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję*

Neutropenia może być skutkiem naciekania szpiku przez zakażenia oportunistyczne, takie jak zakażenie wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Wpływ filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny nie został dobrze ustalony.

### Sierpowatokrwinkowość i niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

U pacjentów z sierpowatokrwinkowością lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową podczas leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni zachować ostrożność, zalecając filgrastym pacjentom z sierpowatokrwinkowością lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

### Inne szczególne środki ostrożności

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) zgłaszano przypadki działań niepożądanych, zwłaszcza śródmiąższowej choroby płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi wskazującymi na nacieki w płucach i pogorszeniem czynności płuc, mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrych zaburzeń oddechowych dorosłych (ang. *Adult Respiratory Distress Syndrome*, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy, otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy, może być wskazane monitorowanie gęstości kości.

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów odnotowano występowanie zespołu przesiąkania włósniczek, który charakteryzuje się niedociśnieniem tętniczym, hipoalbuminemią, obrzękami i zagęszczeniem krwi. Pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przesiąkania włósniczek należy uważnie obserwować i zapewnić im standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

U pacjentów otrzymujących filgrastym lub pegfilgrastym zgłaszano przypadki kłębuszkowego zapalenia nerek, które zwykle ustępowało po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu stosowania filgrastymu lub pegfilgrastymu. Zaleca się monitorowanie wyników analizy moczu.

### Osoby wrażliwe na lateks

Zdejmowana osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera pochodną naturalnej gumy lateksowej. W zdejmowanej osłonce na igłę nie wykryto dotychczas naturalnej gumy lateksowej. Jednak nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Zarzio, roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, u osób wrażliwych na lateks i w związku z tym nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

### Substancje pomocnicze

Zarzio zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu.

W celu poprawy identyfikacji czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSFs), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową stosowanego produktu leczniczego.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia cytotoksyczna o działaniu mielosupresyjnym nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed i do 24 godzin po chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do nasilenia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Chociaż nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. U królików stwierdzono zwiększoną częstość utraty zarodków w przypadku wielokrotnego narażenia oraz występowania toksyczności u matek (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży.

Produktu Zarzio nie zaleca się do stosowania w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym/metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Zarzio, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

Filgrastym nie wpływa na płodność samców ani samic szczurów (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu filgrastymu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym najczęstszym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy (łagodny lub umiarkowany u 10% pacjentów i silny u 3% pacjentów).

Zgłaszano również występowanie choroby "przeszczep przeciwko gospodarzowi" (ang. Graft versus Host Disease, GvHD) (patrz niżej).

Podczas mobilizacji PBPC u zdrowych dawców najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy. U dawców obserwowano leukocytozę, a po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy obserwowano u nich również małopłytkowość. Zgłaszano też występowanie powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były zakończone zgonem.

U pacjentów z SCN najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi filgrastymowi były ból kości, uogólniony ból mięśniowo-szkieletowy i powiększenie śledziony. U leczonych filgrastymem pacjentów z neutropenią wrodzoną wystąpiły zespoły mielodysplastyczne (MDS) lub białaczka (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii i u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej, po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów notowano niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) występowanie zespołu przesiąkania włósniczek, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia, patrz niżej i punkt 4.4.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zakażeniem HIV jedynymi działaniami niepożądanymi konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu były bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kości oraz ból mięśniowy.

#### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Dane w poniższych tabelach opisują działania niepożądane notowane podczas badań klinicznych i w zgłoszeniach spontanicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Oddzielnie przedstawiono dane dla pacjentów z nowotworem złośliwym, dla mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, pacjentów z SCN i pacjentów z zakażeniem HIV, odzwierciedlając różne profile działań niepożądanych w tych populacjach.

**Tabela 1. Pacjenci z nowotworem złośliwym**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA     | Działania niepożądane   |                                   |   |                                |                           |
|--|---|-----------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------|
|  | Bardzo często (≥1/10)   | Często (≥1/100 do <1/10)          | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)   | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Bardzo rzadko (≥1/10 000) |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |   |                                   | Pęknięcie śledziony <sup>a</sup><br>Powiększenie śledziony <sup>a, e</sup><br>Przełom sierpowatokrwinkowy <sup>a</sup>      |                                |                           |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |   | Nadwrażliwość na lek <sup>a</sup> | Choroba "przeszczep przeciwko gospodarzowi" <sup>b</sup>  |                                |                           |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> | Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi<br>Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi<br>Zmniejszenie łaknienia <sup>a</sup> |                                   | Dna rzekoma <sup>a</sup>  |                                |                           |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         | Ból głowy <sup>a</sup>  |                                   |   |                                |                           |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>               |   | Niedociśnienie tętnicze           | Choroba zarostowo-zakrzepowa żył <sup>d</sup><br>Zaburzenia objętości płynów<br>Zespół przeziąkania włósniczek <sup>a</sup> |                                |                           |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDR A                               | Działania niepożądane  |                                      |   |                                |                           |
|---|--|--------------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------|
|   | Bardzo często (≥1/10)  | Często (≥1/100 do <1/10)             | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)   | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Bardzo rzadko (≥1/10 000) |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Ból jamy ustnej i gardła <sup>a</sup><br>Kaszel <sup>a</sup><br>Duszność                                       | Krwiotłucie <sup>e</sup>             | Zespół ostrej niewydolności oddechowej <sup>a</sup><br>Niewydolność oddechowa <sup>a</sup><br>Obrzęk płuc <sup>a</sup><br>Śródmiąższowa choroba płuc <sup>a</sup><br>Nacieki w płucach <sup>a</sup><br>Krwotok płucny |                                |                           |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Biegunka <sup>a</sup><br>Wymioty <sup>a</sup><br>Zaparcie <sup>a</sup><br>Nudności <sup>a</sup>                |                                      |   |                                |                           |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           | Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy<br>Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi        |                                      |   |                                |                           |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | Wysypka <sup>a</sup><br>Łysienie <sup>a</sup>  |                                      | Zespół Sweeta<br>Zapalenie naczyń krwionośnych skóry <sup>a</sup>   |                                |                           |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              | Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>c</sup>   |                                      | Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów  |                                |                           |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              |  | Ból podczas oddawania moczu          | Nieprawidłowe parametry moczu<br>Kłębuszkowe zapalenie nerek  |                                |                           |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    | Oslabienie <sup>a</sup><br>Zmęczenie <sup>a</sup><br>Zapalenie błon śluzowych <sup>a</sup><br>Ból <sup>a</sup> | Ból w klatce piersiowej <sup>a</sup> |   |                                |                           |

<sup>a</sup> Patrz niżej

<sup>b</sup> Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów po alogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (patrz niżej)

<sup>c</sup> Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból karku

<sup>d</sup> Przypadki obserwowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

<sup>e</sup> Przypadki obserwowano podczas badań klinicznych

**Tabela 2. Mobilizacji PBPC u zdrowych dawców**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA    | Działania niepożądane                                   |                                     |   |                                |                           |
|---|---|-------------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------|
|   | Bardzo często (≥1/10)                                   | Często (≥1/100 do <1/10)            | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)         | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Bardzo rzadko (≥1/10 000) |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> | Małopłytkowość <sup>a</sup><br>Leukocytoza <sup>a</sup> | Powiększenie śledziony <sup>a</sup> | Pęknięcie śledziony <sup>a</sup><br>Przełom |                                |                           |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                         | Działania niepożądane                  |  |  |                                |                           |
|--|--|--|--|--------------------------------|---------------------------|
|  | Bardzo często (≥1/10)                  | Często (≥1/100 do <1/10)                                 | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)                            | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Bardzo rzadko (≥1/10 000) |
|  |  |  | sierpowato-krwinkowy <sup>a</sup>                              |                                |                           |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             |  |  | Reakcja anafilaktyczna   |                                |                           |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            |  | Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi | Hiperurykemia (zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi)   |                                |                           |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Ból głowy                              |  |  |                                |                           |
| Zaburzenia naczyniowe  |  |  | Zespół przeziąkania włóściznek <sup>a</sup>                    |                                |                           |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |  | Duszność   | Krwotok płucny<br>Krwioplucie<br>Nacieki w płucach<br>Hipoksja |                                |                           |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |  | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi       | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej       |                                |                           |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>b</sup> |  | Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów                     |                                |                           |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              |  |  | Kłębuszkowe zapalenie nerek                                    |                                |                           |

<sup>a</sup> Patrz niżej

<sup>b</sup> Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

**Tabela 3. Pacjenci z SCN**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane  |   |   |                                |                           |
|--|--|---|---|--------------------------------|---------------------------|
|  | Bardzo często (≥1/10)  | Często (≥1/100 do <1/10)  | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)       | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Bardzo rzadko (≥1/10 000) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego     | Powiększenie śledziony <sup>a</sup><br>Niedokrwistość  | Pęknięcie śledziony <sup>a</sup><br>Małopłytkowość <sup>a</sup> | Przełom sierpowato-krwinkowy <sup>a</sup> |                                |                           |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania    | Hiperurykemia<br>Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi<br>Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi |   |   |                                |                           |
| Zaburzenia układu nerwowego            | Ból głowy  |   |   |                                |                           |
| Zaburzenia układu oddechowego,         | Krwawienie z nosa  |   |   |                                |                           |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA            | Działania niepożądane  |   |                                     |                                |                           |
|---|--|---|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
|   | Bardzo często (≥1/10)  | Często (≥1/100 do <1/10)                        | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Bardzo rzadko (≥1/10 000) |
| klatki piersiowej i śródpiersia                   |  |   |                                     |                                |                           |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Biegunka   |   |                                     |                                |                           |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              | Powiększenie wątroby<br>Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi |   |                                     |                                |                           |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Wysypka  | Zapalenie naczyń krwionośnych skóry<br>Łysienie |                                     |                                |                           |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>b</sup><br>Ból stawów                       | Osteoporoza                                     |                                     |                                |                           |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |  | Krwiomocz<br>Kłębuszkowe zapalenie nerek        | Białkomocz                          |                                |                           |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |  | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia                 |                                     |                                |                           |

<sup>a</sup> Patrz niżej

<sup>b</sup> Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

**Tabela 4. Pacjenci z HIV**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA            | Działania niepożądane                  |                                     |   |                                |                             |
|---|--|-------------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|
|   | Bardzo często (≥1/10)                  | Często (≥1/100 do <1/10)            | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)       | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Bardzo rzadko (≥1/10 000)   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                |  | Powiększenie śledziony <sup>a</sup> | Przełom sierpowato-krwinkowy <sup>a</sup> |                                |                             |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>b</sup> |                                     |   |                                |                             |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |  |                                     |   |                                | Kłębuszkowe zapalenie nerek |

<sup>a</sup> Patrz niżej

<sup>b</sup> Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (patrz punkt 4.4 i 5.1).



Przypadki występowania zespołu przeziębienia włośniczek w związku ze stosowaniem czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Na ogół dotyczyło to pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, posocznicą, przyjmujących wielokrotnie chemioterapię lub pacjentów, u których jest wykonywana afereza (patrz punkt 4.4).

#### Pacjenci z chorobą nowotworową

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo filgrastym nie zwiększał częstości działań niepożądanych związanych z chemioterapią. Do zgłaszanych w tych badaniach klinicznych działań niepożądanych, występujących z równą częstością u pacjentów otrzymujących filgrastym/chemioterapię oraz placebo/chemioterapię, należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, jadłowstręt (zmniejszenie łaknienia), zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból gardła i krtani (ból jamy ustnej i gardła) i zaparcie.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie zapalenia naczyń skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów przyjmujących filgrastym nie jest znany. Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Sweeta (ostra gorączkowa dermatoma). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych w obrębie płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc oraz naciek w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Po podaniu filgrastymu niezbyt często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje typu nadwrażliwości, w tym anafilaksję, wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były na ogół częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych u pacjentów z sierpowatokrwinkowością lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 4.4). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie dny rzekomej. Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

#### Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

U zdrowych dawców i u pacjentów, u których zastosowano filgrastym, odnotowano częste, ale zwykle bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz niezbyt częste przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano działania niepożądane w obrębie płuc (krwioplucie, krwotok płucny, naciek w płucach, duszność i hipoksja) (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często obserwowano nasilenie objawów zapalenia stawów.

U 41% dawców obserwowano leukocytozę ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ), a przemijająca małopłytkowość (płytki krwi  $< 100 \times 10^9/l$ ) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferozy wystąpiła u 35% dawców (patrz punkt 4.4).

#### Pacjenci z SCN

Do obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony (które w niewielu przypadkach może mieć charakter postępujący), pęknięcie śledziony oraz małopłytkowość (patrz punkt 4.4).

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u  $< 2\%$  pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Podczas długotrwałego stosowania u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry.

#### Pacjenci z HIV

U  $< 3\%$  pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony. We wszystkich przypadkach badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, co sugeruje brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym stale zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia w populacji dorosłych.

Brak wystarczających danych do dalszej oceny stosowania filgrastymu u dzieci i młodzieży.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z młodszymi dorosłymi ( $> 18$  lat) pacjentami otrzymującymi chemioterapię cytotoksyczną, a doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w reakcji na leczenie między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi dorosłymi pacjentami. Brak wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zatwierdzonych wskazaniach do stosowania filgrastymu.

##### Dzieci i młodzież z SCN

Zgłaszano przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią, leczonych przewlekłe filgrastymem. Ich częstość szacowana na podstawie danych z badań klinicznych to "często".

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono skutków przedawkowania filgrastymu. Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj zmniejszenie liczby krążących neutrofilów o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie powrót do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Zarzio jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Zarzio zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim zwiększeniu liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby krążących granulocytów kwasochłonnych i zasadochłonnych względem wartości wyjściowych; u niektórych z tych pacjentów już przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów jest zależne od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1-2 dni, a powraca do wartości prawidłowych w ciągu 1-7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i gorączki neutropenicznej. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania gorączki neutropenicznej, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie skrócił się u pacjentów przechodzących leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczep szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu w monoterapii lub po chemioterapii mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii cytotoksycznej dużymi dawkami albo zamiast, albo dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC w infuzji przyspiesza regenerację hematopoezy, skracać czas zagrożenia powikłaniami krwotocznymi i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi.

U biorców alogenicznych komórek PBPC mobilizowanych filgrastymem występuje znacząco szybsza odnowa hematologiczna, prowadząca do istotnego skrócenia czasu niewspomaganej regeneracji płytek krwi w porównaniu z biorcami alogenicznego szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu oceniającym zastosowanie G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami wskazano na zwiększenie ryzyka wystąpienia GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related mortality*, TRM) i śmiertelności w przypadku podawania G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko wystąpienia GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów alogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko wystąpienia ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

| <b>Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM<br/>Po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego</b> |                             |          |                                 |                        |                      |
|---|-----------------------------|----------|---------------------------------|------------------------|----------------------|
| <b>Publikacja</b>   | <b>Czas trwania badania</b> | <b>N</b> | <b>Ostra GvHD stopnia II-IV</b> | <b>Przewlekła GvHD</b> | <b>TRM</b>           |
| Metaanaliza (2003)  | 1986-2001 <sup>a</sup>      | 1198     | 1,08<br>(0,87, 1,33)            | 1,02<br>(0,82, 1,26)   | 0,70<br>(0,38, 1,31) |
| Europejskie badanie retrospektywne (2004)   | 1992-2002 <sup>b</sup>      | 1789     | 1,33<br>(1,08, 1,64)            | 1,29<br>(1,02, 1,61)   | 1,73<br>(1,30, 2,32) |
| Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)  | 1995-2000 <sup>b</sup>      | 2110     | 1,11<br>(0,86, 1,42)            | 1,10<br>(0,86, 1,39)   | 1,26<br>(0,95, 1,67) |

<sup>a</sup> Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF

<sup>b</sup> Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie

#### *Zastosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC*

U zdrowych dawców dawka 1 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) podawana podskórnie przez 4-5 kolejnych dni pozwala na pobranie  $\geq 4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała biorcy u większości dawców po dwóch leukaferazach.

*Zastosowanie filgrastymu u pacjentów (dzieci lub dorośli) z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.*

*Zastosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów, umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów, że pacjenci z zakażeniem wirusem HIV leczeni filgrastymem wykazują zwiększenie replikacji wirusa HIV.*

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* działanie stymulujące ludzkie komórki śródbłonna.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach krzyżowych z zastosowaniem dawki pojedynczej i wielokrotnej, z udziałem 204 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym profil farmakokinetyczny produktu Zarzio był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

### Wchłanianie

Pojedyncza dawka podskórna 0,5 mln j./kg mc. (5 µg/kg mc.) prowadziła do maksymalnego stężenia w surowicy po  $t_{max}$  wynoszącym  $4,5 \pm 0,9$  godziny (średnia  $\pm$  SD).

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg. Po podaniu podskórnym zalecanych dawek stężenie w surowicy utrzymywało się powyżej 10 ng/ml przez 8 - 16 godzin. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wielkością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego, czy lek podaje się dożylnie, czy podskórnie.

## Eliminacja

Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) filgrastymu z surowicy po podaniu podskórnym pojedynczej dawki wahał się od 2,7 godziny (1,0 mln j./kg mc., 10 µg/kg mc.) do 5,7 godziny (0,25 mln j./kg mc., 2,5 µg/kg mc.) i wydłużał się po 7 dniach podawania odpowiednio do 8,5 – 14 godzin.

Infuzja ciągła filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania w fazie eliminacji.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Przeprowadzono trwające do 1 roku badania toksyczności filgrastymu w dawkach wielokrotnych, podczas których wykazano zmiany przypisywane działaniom farmakologicznym, w tym zwiększenie liczby leukocytów, rozrost szpiku kostnego, pozaszpikowe ogniska granulopoezy oraz powiększenie śledziony. Wszystkie te zmiany cofnęły się po zaprzestaniu leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące wpływu filgrastymu na rozwój przedurodzeniowy u szczurów i królików. Filgrastym podawany dożylnie (w dawce 80 µg/kg mc./dobę) samicom królika w okresie organogenezy był toksyczny dla matek i powodował wzrost ryzyka samoistnego poronienia i poronienia po zagnieżdżeniu zarodka, a także zmniejszenie średniej liczby żywego potomstwa w miocie oraz masy ciała płodów.

Na podstawie danych dotyczących innego produktu zawierającego filgrastym, podobnego do produktu referencyjnego, obserwowano podobne wyniki, przy czym dodatkowo stwierdzono wzrost częstości występowania wad rozwojowych u płodów po podaniu dawki wynoszącej 100 µg/kg mc./dobę, czyli dawki toksycznej dla matki, odpowiadającej narażeniu ustrojowemu na poziomie przekraczającym około 50–90-krotnie narażenie występujące u pacjentów leczonych dawką kliniczną 5 µg/kg mc./dobę. Obserwowany w tym badaniu poziom, przy którym występowała toksyczność dla zarodka i płodu wynosił 10 µg/kg mc./dobę, co odpowiada narażeniu ustrojowemu około 3–5-krotnie większemu niż występujące u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną.

Nie stwierdzono toksycznego wpływu na płód ani na matkę po podaniu ciężarnym samicom szczurów dawek dochodzących do 575 µg/kg mc./dobę. U potomstwa samic szczurów, którym podawano filgrastym w okresie okołoporodowym i w okresie laktacji, wykazano opóźnienie różnicowania zewnętrznych cech płciowych oraz zahamowanie wzrostu ( $\geq 20$  µg/kg mc./dobę) i nieznaczne zmniejszenie wskaźników przeżycia (100 µg/kg mc./dobę).

Nie wykazano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas glutaminowy  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu Zarzio nie wolno rozcieńczać roztworem sodu chlorku.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i materiałach z plastiku, chyba że jest rozcieńczony roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

### **6.3 Okres ważności**

36 miesięcy.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. Jeśli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, użytkownik odpowiada za warunki oraz czas przechowywania, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W czasie okresu ważności w celu zastosowania ambulatoryjnego produkt można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 72 godzin. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka (ze szkła typu I) z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, zawierająca 0,5 ml roztworu.

Opakowania po 1, 3, 5 lub 10 ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Roztwór należy obejrzeć przed zastosowaniem. Do użytku nadają się wyłącznie klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek.

Przypadkowe narażenie produktu leczniczego na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność filgrastymu.

Zarzio nie zawiera środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych strzykawki z produktem Zarzio przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wewnętrzna część osłonki na igłę w ampułko-strzykawce może zawierać gumę (lateks). Osoby wrażliwe na lateks powinny zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego Zarzio (patrz punkt 4.4).

#### Rozcieńczenie przed podaniem (opcjonalnie)

W razie potrzeby produkt Zarzio można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Rozcieńczanie do końcowego stężenia < 0,2 mln j./ml (2 µg/ml) nie jest nigdy zalecane.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia < 1,5 mln j./ml (15 µg/ml), do roztworu należy dodać albuminę osocza ludzkiego (ang. human serum albumin, HSA), tak aby uzyskać jej stężenie końcowe 2 mg/ml.

Przykład: W przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml roztworu albuminy osocza ludzkiego (Ph. Eur.) o stężeniu 200 mg/ml (20%).

Po rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami z plastiku, w tym z polichlorkiem winylu, poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austria

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

#### Zarzio 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

EU/1/08/495/001  
EU/1/08/495/002  
EU/1/08/495/003  
EU/1/08/495/004  
EU/1/08/495/009  
EU/1/08/495/010  
EU/1/08/495/011  
EU/1/08/495/012

#### Zarzio 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

EU/1/08/495/005  
EU/1/08/495/006  
EU/1/08/495/007  
EU/1/08/495/008  
EU/1/08/495/013  
EU/1/08/495/014  
EU/1/08/495/015  
EU/1/08/495/016

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 lutego 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 listopada 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

<{MM/RRRR}>



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ  
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA  
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO  
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO  
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA  
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6336 Langkampfen  
Austria

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO  
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zarzio 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

Filgrastym

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek (co odpowiada 300 mikrogramom) filgrastymu w 0,5 ml (60 mln j./ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kwas glutaminowy, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań i sorbitol (E420). Szczegółowe informacje patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce.

1 ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę  
3 ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę  
5 ampułko-strzykawk bez osłony zabezpieczającej igłę  
10 ampułko-strzykawk bez osłony zabezpieczającej igłę

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Do jednorazowego użycia. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne lub dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austria

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/495/009

EU/1/08/495/010

EU/1/08/495/011

EU/1/08/495/012

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zarzio 30 mln j./0,5 ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zarzio 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

Filgrastym

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek (co odpowiada 480 mikrogramom) filgrastymu w 0,5 ml (96 mln j./ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kwas glutaminowy, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań i sorbitol (E420). Szczegółowe informacje patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce.

1 ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę  
3 ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę  
5 ampułko-strzykawk bez osłony zabezpieczającej igłę  
10 ampułko-strzykawk bez osłony zabezpieczającej igłę

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Do jednorazowego użycia. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne lub dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austria

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/495/013  
EU/1/08/495/014  
EU/1/08/495/015  
EU/1/08/495/016

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zarzio 48 mln j./0,5 ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zarzio 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

Filgrastym

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek (co odpowiada 300 mikrogramom) filgrastymu w 0,5 ml (60 mln j./ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kwas glutaminowy, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań i sorbitol (E420). Szczegółowe informacje patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce.

1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę  
3 ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę  
5 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę  
10 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Do jednorazowego użycia. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne lub dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austria

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/495/001  
EU/1/08/495/002  
EU/1/08/495/003  
EU/1/08/495/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zarzio 30 mln j./0,5 ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zarzio 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

Filgrastym

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek (co odpowiada 480 mikrogramom) filgrastymu w 0,5 ml (96 mln j./ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kwas glutaminowy, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań i sorbitol (E420). Szczegółowe informacje patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce.

1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę  
3 ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę  
5 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę  
10 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Do jednorazowego użycia. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku. Podanie podskórne lub dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austria

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/495/005

EU/1/08/495/006

EU/1/08/495/007

EU/1/08/495/008

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zarzio 48 mln j./0,5 ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA / AMPULKO-STRZYKAWKA Z OSŁONĄ  
ZABEZPIECZAJĄCĄ IGŁĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

Zarzio 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym  
sc./iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA / AMPULKO-STRZYKAWKA Z OSŁONĄ  
ZABEZPIECZAJĄCĄ IGŁĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

Zarzio 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym  
sc./iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Zarzio 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce**  
**Zarzio 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce**  
Filgrastym

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiejkolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest Zarzio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zarzio
3. Jak stosować Zarzio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Zarzio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest Zarzio i w jakim celu się go stosuje**

Zarzio to czynnik wzrostu białych krwinek (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) i należy do grupy białek zwanych cytokinami. Czynniki wzrostu są to białka wytwarzane naturalnie w organizmie, które dzięki biotechnologii można wykorzystać również jako leki. Zarzio pobudza szpik kostny do wytwarzania większej liczby białych krwinek.

Zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia) może nastąpić z kilku powodów. Neutropenia osłabia zdolność organizmu do zwalczania zakażenia. Zarzio pobudza szpik kostny do szybszego wytwarzania nowych krwinek białych.

#### **Zarzio można stosować:**

- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po chemioterapii, aby zapobiec rozwojowi zakażenia;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po przeszczepieniu szpiku kostnego, aby zapobiec rozwojowi zakażenia;
- przed chemioterapią wysokodawkową w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby komórek macierzystych, które można pobrać od pacjenta i przeszczepić ponownie po zakończeniu leczenia. Komórki macierzyste można pobierać od samego pacjenta lub od dawcy. Przeszczepione komórki macierzyste powracają do szpiku kostnego i wytwarzają komórki krwi;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej neutropenii, aby zapobiec rozwojowi zakażenia;
- u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV w celu ograniczenia ryzyka rozwoju innych zakażeń.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zarzio

### Kiedy nie stosować leku Zarzio

- jeśli pacjent ma uczulenie na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zarzio należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu leku Zarzio, jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek reakcja alergiczna na lateks.

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi, **jeśli pacjent ma:**

- osteoporozę (choroba kości);
- niedokrwistość sierpowatokomórkową ponieważ Zarzio może powodować przełom sierpowatokrwinkowy.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia lekiem Zarzio, jeśli:

- u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części lewego ramienia [mogą to być objawy powiększenia śledziony (splenomegalia) lub możliwego pęknięcia śledziony],
- pacjent zauważy występowanie niezwykle krwawień lub siniaków [mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi (małopłytkowość) z mniejszą zdolnością krzepnięcia krwi],
- u pacjenta wystąpią nagle objawy alergiczne, takie jak wysypka, swędzenie skóry lub bąble, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, ponieważ mogą to być objawy ostrej reakcji alergicznej,
- u pacjenta wystąpi opuchlizna twarzy lub kostek, krew w moczu lub mocz o brązowym zabarwieniu, albo pacjent zaobserwuje, że oddaje mniej moczu niż zwykle.

### Brak odpowiedzi na filgrastym

Jeśli u pacjenta wystąpi brak odpowiedzi lub odpowiedź na leczenie filgrastymem nie będzie się utrzymywała, lekarz zbada przyczynę tego stanu; sprawdzi między innymi, czy u pacjenta nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące działanie filgrastymu.

Lekarz może ściśle kontrolować pacjenta, patrz punkt 4 ulotki dla pacjenta.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, może istnieć ryzyko rozwoju raka krwi (białaczka, zespół mielodysplastyczny [MDS]). Należy omówić z lekarzem ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej krwi i rodzaje badań, które należy wykonać. Jeśli u pacjenta rozwinie się choroba nowotworowa krwi lub istnieje takie prawdopodobieństwo, nie należy stosować leku Zarzio, chyba że lekarz to zaleci.

Dawcami komórek macierzystych mogą być wyłącznie osoby w wieku od 16 do 60 lat.

### Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania innych leków, które pobudzają wytwarzanie krwinek białych.

Zarzio jest jednym z grupy leków, które pobudzają wytwarzanie krwinek białych. Personel medyczny powinien zawsze zapisywać dokładną nazwę stosowanego leku.

### Zarzio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### Ciąża i karmienie piersią

Nie badano stosowania leku Zarzio u kobiet w ciąży ani w okresie karmienia piersią.

Ważne, aby poinformować lekarza:

- jeśli pacjentka jest w ciąży;
- jeśli przypuszcza, że może być w ciąży;
- jeśli planuje ciążę.

Należy powiedzieć o tym lekarzowi, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie terapii lekiem Zarzio.

Jeśli pacjentka stosuje filgrastym, należy przerwać karmienie piersią, o ile lekarz nie zaleci inaczej.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Zarzio nie powinien mieć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się jednak, aby pacjent przekonał się, jakie jest jego samopoczucie po przyjęciu leku Zarzio, zanim podejmie prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

### **Zarzio zawiera sorbitol**

Lek Zarzio zawiera sorbitol (E420). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta reakcję na niektóre cukry, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak stosować Zarzio**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **W jaki sposób podaje się Zarzio i jaka jest dawka leku**

Zazwyczaj Zarzio podaje się codziennie we wstrzyknięciu w tkankę znajdującą się tuż pod skórą (czyli we wstrzyknięciu podskórnym). Lek można także podawać codziennie w powolnym wstrzyknięciu do żyły (czyli w infuzji dożylniej). Zazwyczaj stosowana dawka zależy od rodzaju choroby i masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Zarzio należy przyjmować.

Pacjenci poddawani przeszczepieniu szpiku kostnego po chemioterapii:

Pacjent zazwyczaj otrzymuje pierwszą dawkę leku Zarzio co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po przeszczepie szpiku kostnego.

Pacjent lub opiekujące się nim osoby mogą nauczyć się wykonywania wstrzyknięć podskórnych, aby można kontynuować leczenie w domu. Nie należy jednak podejmować próby samodzielnego wstrzyknięcia bez uprzedniego przeszkolenia przez personel medyczny.

### **Jak długo należy stosować Zarzio**

Zarzio należy stosować do czasu powrotu liczby krwinek białych do normy. Liczba krwinek białych będzie sprawdzana podczas regularnych badań krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować Zarzio.

### **Stosowanie u dzieci**

Lek Zarzio stosowany jest u dzieci, które otrzymują chemioterapię lub które mają znacznie zmniejszoną liczbę krwinek białych (neutropenię). Dawkowanie u dzieci otrzymujących chemioterapię jest takie same jak u dorosłych.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zarzio**

Nie należy zwiększać dawki przepisanej przez lekarza. W razie podejrzenia, że wstrzyknięta została większa niż zalecana dawka leku, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

## **Pominięcie zastosowania leku Zarzio**

W razie pominięcia wstrzyknięcia lub wstrzyknięcia zbyt małej ilości leku, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia jakichkolwiek pominiętych dawek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia:**

- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, nagłe obniżenie ciśnienia krwi, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) i skrócenie oddechu (duszność). Nadwrażliwość występuje często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). ARDS występuje niezbyt często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części ramienia, ponieważ może być to związane z zaburzeniem śledziony [powiększenie śledziony (splenomegalia) lub pęknięcie śledziony];
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i w jego moczu obecna jest krew (krwiomocz). Lekarz może zlecić regularne badania moczu, jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta będzie stwierdzone białko (białkomocz);
- jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane lub ich połączenie:
  - obrzęk lub opuchnięcie, które może być związane z rzadszym oddawaniem moczu, trudność w oddychaniu, obrzęk brzucha lub uczucie pełności i ogólne uczucie zmęczenia.Na ogół objawy te rozwijają się w szybkim tempie.

Mogą to być objawy niezbyt często występujące (może występować rzadziej niż u 1 na 100 osób) choroby zwanej "zespołem prześlania włośniczek", która powoduje prześlania krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu pacjenta i wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej;

- jeśli u pacjenta dojdzie do uszkodzenia nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek). U pacjentów otrzymujących filgrastym obserwowano uszkodzenie nerek. Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia opuchlizny twarzy lub kostek, krwi w moczu lub moczu o brązowym zabarwieniu lub jeśli zaobserwuje, że oddaje mniej moczu niż zwykle.

Bardzo częstym działaniem niepożądanym filgrastymu jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można łagodzić przyjmując zwykle stosowane leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba "przeszczep przeciwko gospodarzowi" (GvHD) - jest to reakcja komórek dawcy przeciwko pacjentowi otrzymującemu przeszczep. Objawy obejmują wysypkę na wewnętrznych częściach dłoni lub podeszwach stóp oraz owrzodzenie i rany w obrębie jamy ustnej, jelit, wątroby, skóry lub oczu, płuc, pochwy i stawów. U zdrowych dawców komórek macierzystych bardzo często obserwowane jest zwiększenie liczby krwinek białych (leukocytoza) i zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Będzie to kontrolowane przez lekarza.

**Bardzo częste działania niepożądane** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób przyjmujących lek Zarzio)

**Pacjenci z nowotworem złośliwym**

- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy
- ból w jamie ustnej i gardle
- kaszel
- biegunka
- wymioty
- zaparcie
- nudności
- wysypka skórna
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- bóle mięśni lub kości (bóle mięśniowo-szkieletowe)
- ogólne osłabienie
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie śluzówki)
- zadyszka (duszność)
- ból

**Zdrowi dawcy komórek macierzystych**

- zmniejszenie liczby płytek krwi, z czym wiąże się osłabienie zdolności krzepnięcia krwi (małopłytkowość)
- zwiększenie liczby krwinek białych (leukocytoza)
- ból głowy
- bóle mięśni lub kości (bóle mięśniowo-szkieletowe)

**Pacjenci z ciężką postacią przewlekłej neutropenii**

- powiększenie śledziony (splenomegalia)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- ból głowy
- krwawienia z nosa
- biegunka
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka skórna
- bóle mięśni lub kości (bóle mięśniowo-szkieletowe)
- ból stawów

**Pacjenci z HIV**

- bóle mięśni lub kości (bóle mięśniowo-szkieletowe)

**Częste działania niepożądane** (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób przyjmujących lek Zarzio)

**Pacjenci z nowotworem złośliwym**

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość na lek)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie)
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- bóle w klatce piersiowej



- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)

#### **Zdrowi dawcy komórek macierzystych**

- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zadyszka (duszność)
- powiększenie śledziony (splenomegalia)

#### **Pacjenci z ciężką postacią przewlekłej neutropenii**

- pęknięcie śledziony
- zmniejszenie liczby płytek krwi, z czym wiąże się osłabienie zdolności krzepnięcia krwi (małopłytkowość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- obecność krwi w moczu (krwiomocz)
- ból w miejscu wstrzyknięcia
- uszkodzenie mikroskopijnego systemu filtrującego w nerkach (kłębuszkowe zapalenie nerek)

#### **Pacjenci z HIV**

- powiększenie śledziony (splenomegalia)

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób przyjmujących Zarzio)

#### **Pacjenci z nowotworem złośliwym**

- pęknięcie śledziony
- powiększenie śledziony (splenomegalia)
- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (przełom sierpowatokrwinkowy)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba "przeszczep przeciwko gospodarzowi")
- ból i obrzęk stawów podobny do dna moczanowej (rzekoma dna moczanowa)
- ciężkie zapalenie płuc powodujące trudności w oddychaniu (zespół ostrej niewydolności oddechowej)
- nieprawidłowa czynność płuc, powodująca brak tchu (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- bolesne zmiany na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, śliwkowego koloru, wypukłe, występujące z gorączką (zespół Sweeta)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowe zmiany parametrów moczu
- ból
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowo-zakrzepowa żył)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- zaburzenia regulacji płynów w organizmie, co może powodować opuchnięcie
- uszkodzenie mikroskopijnego systemu filtrującego w nerkach (kłębuszkowe zapalenie nerek)

#### **Zdrowi dawcy komórek macierzystych**

- pęknięcie śledziony
- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (przełom sierpowatokrwinkowy)
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- krwawienie w płucach (krwotok płucny)

- odkrztuszanie krwi (krwiopłucie)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- brak wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- uszkodzenie mikroskopijnego systemu filtrującego w nerkach (kłębuszkowe zapalenie nerek)

#### **Pacjenci z ciężką postacią przewlekłej neutropenii**

- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (przełom sierpowatokrwinkowy)
- obecność białka w moczu (białkomocz)

#### **Pacjenci z HIV**

- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (przełom sierpowatokrwinkowy)

**Działania niepożądane o nieznanej częstości** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- uszkodzenie mikroskopijnego systemu filtrującego w nerkach (kłębuszkowe zapalenie nerek)

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Zarzio**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie strzykawki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przypadkowe zamrożenie nie będzie miało szkodliwego wpływu na lek Zarzio.

Strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 72 godzin. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmianę barwy, zmętnienie lub cząstki stałe. Płyn powinien być przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtawego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Zarzio**

- Substancją czynną leku jest filgrastym.  
Zarzio 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j. filgrastymu w 0,5 ml, co odpowiada 60 mln j./ml.

- Zarzio 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce. Każda ampulko-strzykawka zawiera 48 mln j. filgrastymu w 0,5 ml, co odpowiada 96 mln j./ml.
- Pozostałe składniki to kwas glutaminowy, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.
  - Osłonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera naturalną gumę (pochodną lateksu).

### **Jak wygląda Zarzio i co zawiera opakowanie**

Zarzio to przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce.

Zarzio jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3, 5 lub 10 ampulko-strzykawk z igłą iniekcyjną oraz z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austria

### **Wytwórca**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6336 Langkampfen  
Austria

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

-----

### **Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia**

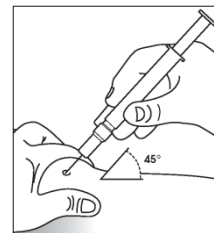
Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Zarzio.

**Ważne, aby pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie został odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.** Lek Zarzio jest dostarczany z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony – lekarz lub pielęgniarka poinstruuje pacjenta, jak go stosować. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań, należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

1. Umyć ręce.
2. Wyjąć jedną strzykawkę z opakowania i usunąć nasadkę ochronną z igły iniekcyjnej. Strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Jeśli wymagane jest częściowe użycie strzykawki, należy usunąć niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.
3. Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
4. Utworzyć fałd skórny, chwytając skórę kciukiem i palcem wskazującym.
5. Wprowadzić igłę w skórę szybkim, pewnym ruchem. Wstrzyknąć roztwór Zarzio pod skórę w sposób pokazany przez lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

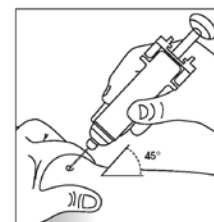
### Ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę

6. Cały czas trzymając fałd skóry między palcami powoli i równomiernie naciskać tłok.
7. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę i zwolnić ucisk skóry.
8. Zużyta strzykawkę umieścić w pojemniku na odpady. Każdej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.



### Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

6. Cały czas trzymając fałd skóry między palcami powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
7. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę nadal naciskając tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry.
8. Zwolnić ucisk tłoka. Osłona zabezpieczająca igłę szybko zakryje igłę.
9. Usunąć niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady. Każdej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.



---

### **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Przed zastosowaniem należy obejrzyć roztwór. Do użytku nadają się wyłącznie klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek. Przypadkowe narażenie leku na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Zarzio.

Zarzio nie zawiera środków konserwujących: Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych strzykawki z produktem Zarzio przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera naturalną gumę (pochodną lateksu), z którą nie powinna mieć kontaktu osoba wrażliwa na tę substancję.

### Rozcieńczenie przed podaniem (opcjonalnie)

W razie potrzeby lek Zarzio można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Leku Zarzio nie wolno rozcieńczać roztworami sodu chlorku.

Rozcieńczanie do końcowego stężenia < 0,2 mln j./ml (2 µg/ml) nie jest nigdy zalecane.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia < 1,5 mln j./ml (15 µg/ml), do roztworu należy dodać albuminę osocza ludzkiego (HSA), tak aby uzyskać jej stężenie końcowe 2 mg/ml.

Przykład: W przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml roztworu albuminy osocza ludzkiego (Ph.Eur.) o stężeniu 200 mg/ml (20%).

Po rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami z plastiku, w tym polichlorkiem winylu, poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik odpowiada za warunki oraz czas przechowywania, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Oslona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Oslona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.