

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) [co odpowiada 600 mikrogramom (μg)] filgrastymu*.

Każda ampulko-strzykawka zawiera 30 mln j. (co odpowiada 300 μg) filgrastymu w 0,5 ml.

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

Substancja pomocnicza: 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

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 zespółów 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*, PBPC).
- U dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (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 czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (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.

Zarzio jest dostępny w mocach 30 mln j./0,5 ml i 48 mln j./0,5 ml.

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę). Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od zakończenia chemioterapii cytotoksycznej.

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 białaczek limfatycznych 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.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę).

Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej oraz w ciągu 24 godzin od infuzji szpiku kostnego.

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

Bezwzględna liczba neutrofilów	Dostosowanie dawki filgrastymu
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /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 ⁹ /l przez następne 3 dni z rzędu	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 ⁹ /l w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć, zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

Mobilizacja PBPC

Pacjenci poddawani leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznym komórek PBPC

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), podawana codziennie 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 x 10⁹/l do > 5,0 x 10⁹/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.

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34⁺ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla danego pacjenta.

Zdrowi dawcy przed alogenicznym przeszczepem PBPC

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować do dnia 6., jeśli jest to konieczne, tak aby możliwe było pobranie 4 x 10⁶ komórek CD34⁺/kg masy ciała (mc.) biorcy.

Ciężka przewlekła neutropenia (ang. *severe chronic neutropenia* SCN)

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, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż 1,5 x 10⁹/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 x 10⁹/l a 10 x 10⁹/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 ≤ 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 µg/kg mc./dobę). Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 µg/kg mc./dobę) u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

Zakażenie wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 0,1 mln j./kg mc./dobę (1 µg/kg mc./dobę) podawana codziennie i zwiększana maksymalnie do 0,4 mln j./kg mc./dobę (4 µg/kg mc./dobę). Lek należy podawać do chwili, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie (ANC > 2,0 x 10⁹/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 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę).

Utrzymanie 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 mln j./dobę (300 µg/dobę). Może wystąpić konieczność dalszego dostosowania dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak aby utrzymywała się ona na poziomie > 2,0 x 10⁹/l. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j./dobę (300 µg/dobę) przez 1-7 dni w tygodniu, aby utrzymać wartości ANC > 2,0 x 10⁹/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.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek/wątroby

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

W badaniach klinicznych 65% pacjentów leczonych z powodu SCN było w wieku poniżej 18 lat. Udowodniono skuteczność leczenia dla tej grupy wiekowej, która obejmowała głównie pacjentów z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii w porównaniu z osobami dorosłymi.

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.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku. Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących tej grupy pacjentów. Z tego powodu nie jest możliwe podanie specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania dla tych pacjentów.

Sposób podawania

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub alternatywnie w infuzji dożylniej codziennie przez 30 minut. Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, 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 dożylne 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. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podawaną podskórnie dawkę $23 \text{ mln j./m}^2 \text{ pc./dobę}$ ($230 \text{ }\mu\text{g/m}^2 \text{ pc./dobę}$) lub raczej $0,4\text{--}0,84 \text{ mln j./kg mc./dobę}$ ($4\text{--}8,4 \text{ }\mu\text{g/kg mc./dobę}$).

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Filgrastym jest podawany jako krótkotrwała infuzja dożylna przez 30 minut lub jako ciągła infuzja podskórna lub dożylna przez 24 godziny, w każdym przypadku po rozcieńczeniu w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

Mobilizacja PBPC

Wstrzyknięcie podskórne.

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC zalecana dawka filgrastymu może być również podawana jako 24-godzinna ciągła infuzja podskórna. W przypadku infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

SCN/Zakażenie wirusem HIV

Wstrzyknięcie podskórne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 (zespołem Kostmanna) z zaburzeniami cytogenetycznymi (patrz niżej).

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Wzrost komórek nowotworowych

Ponieważ badania wykazały, że G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro*, należy rozważyć poniższe ostrzeżenia.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się podawania filgrastymu w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie 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.

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 trombocytopenii 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 trombocytopenii 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 trombocytopenię.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii 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).

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 punkt 5.1).

Mobilizacja PBPC

Wcześniejsze leczenie preparatami cytotoksycznymi

Pacjenci, którzy przed podaniem filgrastymu w celu mobilizacji komórek PBPC przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji tych komórek krwi, pozwalającej na uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ($\geq 2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/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 przepływową liczby komórek CD34⁺ 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⁺ 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⁺/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 przed alogenicznym przeszczepem 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 35% analizowanych pacjentów obserwowano przemijającą trombocytopenię (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 zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane.

Trwa długookresowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania leku. 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 bardzo rzadkie 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.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). 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

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. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać w przypadku wystąpienia MDS lub białaczki. 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.

Powiększenie śledziony 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.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz/białkomocz. 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

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 trombocytopenii 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 trombocytopenii 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.

Inne szczególne środki ostrożności

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.8). Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedawnej 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 ciągłe leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy, może być wskazane monitorowanie gęstości kości.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową podczas leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym gromadzeniem znacznika w obrazowaniu kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

Substancje pomocnicze

Zarzio zawiera sorbitol. 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 lekami 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 Ciąża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko. Badania na szczurach i królikach nie

dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono zwiększoną częstość występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano żadnych wad wrodzonych.

W przypadku ciąży konieczne jest rozważenie stosunku oczekiwanych korzyści z leczenia do możliwego zagrożenia związanego ze stosowaniem filgrastymu dla płodu.

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka kobiecego i z tego powodu nie jest zalecane jego stosowanie u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Filgrastym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym filgrastymu jest łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy, występujący u ponad 10% pacjentów. Ból mięśniowo-szkieletowy jest na ogół możliwy do opanowania za pomocą standardowych leków przeciwbólowych.

Działania niepożądane wymienione niżej zostały pogrupowane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z nowotworem złośliwym

Zaburzenia układu immunologicznego Bardzo rzadko: reakcje typu alergicznego*, w tym anafilaksja, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia naczyniowe Niezbędnie często: niedociśnienie tętnicze (przemijające) Rzadko: zaburzenia naczyń*, w tym choroba zarostowa żył i zaburzenia objętości płynów
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo rzadko: obrzęk płuc*, śródmiąższowe zapalenie płuc*, nacieki w płucach*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo rzadko: zespół Sweeta*, zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często: ból mięśniowo-szkieletowy (łagodny lub umiarkowany) Często: ból mięśniowo-szkieletowy (ciężki) Bardzo rzadko: nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Bardzo rzadko: zaburzenia mikcji (głównie dyzuria)
Badania diagnostyczne Bardzo często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia kwasu moczowego we krwi (odwracalne, zależne od dawki, łagodne lub umiarkowane)

* patrz niżej

Tabela 2. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u zdrowych dawców poddawanych mobilizacji PBPC

Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyst często: ciężka reakcja alergiczna: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: leukocytoza ($WBC > 50 \times 10^9/l$), trombocytopenia (płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$; przemijająca) Często: powiększenie śledziony (przeważnie bezobjawowe, również u pacjentów) Niezbyst często: zaburzenia śledziony Bardzo rzadko: pęknięcie śledziony (również u pacjentów)
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często: ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo często: krwiotłucie*, krwotok płucny*, nacieki w płucach*, duszność*, hipoksja*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często: ból mięśniowo-szkieletowy (łagodny lub umiarkowany, przejściowy) Niezbyst często: nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów i objawów zapalenia stawów
Badania diagnostyczne Często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i LDH we krwi (przejściowe, niewielkie) Niezbyst często: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia kwasu moczowego we krwi (przejściowe, niewielkie)

*patrz niżej

Tabela 3. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z SCN

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: niedokrwistość, powiększenie śledziony (w niewielu przypadkach może być postępujące) Często: trombocytopenia Niezbyst często: zaburzenia śledziony
Zaburzenia układu nerwowego Często: ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo często: krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit Często: biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często: powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: zapalenie naczyń krwionośnych skóry (podczas długotrwałego stosowania), łysienie, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często: ogólny ból mięśniowo-szkieletowy, ból kości Często: osteoporoza, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyst często: krwimocz, białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne Bardzo często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, LDH i stężenia kwasu moczowego we krwi (przejściowe), zmniejszenie stężenia glukozy we

Tabela 4. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z HIV

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: zaburzenia śledziony, powiększenie śledziony*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bardzo często: ból mięśniowo-szkieletowy (łagodny lub umiarkowany)

* patrz niżej

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią cytotoksyczną. Do zgłaszanych działań niepożądanych, występujących z równą częstością u pacjentów otrzymujących filgrastym/chemioterapię oraz placebo/chemioterapię, należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcie i niespecyficzne dolegliwości bólowe.

U pacjentów otrzymujących filgrastym występowały reakcje alergiczne po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były 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.

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 punkt 5.1).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach poprzedzającą autologiczny przeszczep szpiku kostnego zgłaszano zaburzenia naczyniowe. Zależność przyczynowa z filgrastymem nie została ustalona.

W niektórych przypadkach zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, prowadzących do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrych zaburzeń oddechowych dorosłych (ARDS), które mogą być śmiertelne. Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja) (patrz punkt 4.4).

Sporadycznie donoszono o występowaniu zespołu Sweeta (ostrej dermatozy neutrofilowej z gorączką) u pacjentów z nowotworem złośliwym. Ponieważ jednak u znacznego odsetka tych pacjentów występowała białaczka, której związek z występowaniem zespołu Sweeta jest znany, zależność przyczynowa z leczeniem filgrastymem nie została ustalona.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych (patrz punkt 4.4). Częstość występowania jest nieznana.

U pacjentów z rakiem leczonych filgrastymem notowano występowanie dny rzekomej.

We wszystkich przypadkach powiększenia śledziony u pacjentów zakażonych wirusem HIV badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hypersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

Immunogenność

W czterech badaniach klinicznych u żadnego ze zdrowych ochotników ani pacjentów z nowotworem złośliwym podczas leczenia produktem Zarzio nie wytworzyły się przeciwciała przeciw rekombinowanemu ludzkiemu G-CSF (ani wiążące, ani neutralizujące).

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono skutków przedawkowania filgrastymu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

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. Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające względem ludzkich komórek śródbłónka, które posiadają swoiste receptory dla G-CSF. W związku z tym wykazano, że G-CSF indukuje funkcje komórek śródbłónka związane z angiogenezą. Ponadto wykazano, że G-CSF zwiększa migrację neutrofilów w śródbłónku naczyń.

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.

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.

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

^aAnaliza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF

^bAnaliza 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⁺/kg masy ciała biorcy u większości dawców po dwóch leukaferazach.

U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych przy pomocy filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, pozwalając na istotne skrócenie czasu do samoistnej regeneracji płytek krwi w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu u dzieci lub dorosłych 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach krzyżowych z zastosowaniem dawki pojedynczej i wielokrotnej, z udziałem 146 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

Eliminacja filgrastymu ma przebieg nieliniowy w odniesieniu do dawki, a jego klirens zmniejsza się w miarę zwiększenia dawki. Wydaje się, że główną drogą eliminacji filgrastymu jest klirens z udziałem neutrofilów, który ulega wysyceniu w przypadku stosowania większych dawek. Jednak w przypadku wielokrotnego podawania klirens filgrastymu zwiększa się, gdy zwiększa się liczba neutrofilów. 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

Nie ma danych nieklinicznych posiadających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt leczniczy, uzupełniających dane podane w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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 roztworami sodu chlorku.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi 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

30 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 przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampulko-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.

W celu zapoznania się z warunkami 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-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór należy obejrzeć przed zastosowaniem. 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.

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 ($2 \mu\text{g/ml}$) nie jest nigdy zalecane.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia $< 1,5$ mln j./ml ($15 \mu\text{g/ml}$), 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. ($300 \mu\text{g}$) 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 resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

06/02/2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 96 milionów jednostek (mln j.) [co odpowiada 960 mikrogramom (µg)] filgrastymu*.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln j. (co odpowiada 480 µg) filgrastymu w 0,5 ml.

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

Substancja pomocnicza: 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 ampułko-strzykawce

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*, PBPC).
- U dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ 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 (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) 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 czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (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.

Zarzio jest dostępny w mocach 30 mln j./0,5 ml i 48 mln j./0,5 ml.

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę). Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od zakończenia chemioterapii cytotoksycznej.

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 białaczek limfatycznych 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.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę). Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej oraz w ciągu 24 godzin od infuzji szpiku kostnego.

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

Bezwzględna liczba neutrofilów	Dostosowanie dawki filgrastymu
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /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 ⁹ /l przez następne 3 dni z rzędu	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 ⁹ /l w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć, zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

Mobilizacja PBPC

Pacjenci poddawani leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznym komórek PBPC

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), podawana codziennie 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 x 10⁹/l do > 5,0 x 10⁹/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.

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34⁺ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla danego pacjenta.

Zdrowi dawcy przed alogenicznym przeszczepem PBPC

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować do dnia 6., jeśli jest to konieczne, tak aby możliwe było pobranie 4 x 10⁶ komórek CD34⁺/kg masy ciała (mc.) biorcy.

Ciężka przewlekła neutropenia (ang. *severe chronic neutropenia* SCN)

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, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż 1,5 x 10⁹/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 x 10⁹/l a 10 x 10⁹/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 ≤ 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 µg/kg mc./dobę). Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 µg/kg mc./dobę) u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

Zakażenie wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 0,1 mln j./kg mc./dobę (1 µg/kg mc./dobę) podawana codziennie i zwiększana maksymalnie do 0,4 mln j./kg mc./dobę (4 µg/kg mc./dobę). Lek należy podawać do chwili, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie (ANC > 2,0 x 10⁹/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 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę).

Utrzymanie 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 mln j./dobę (300 µg/dobę). Może wystąpić konieczność dalszego dostosowania dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak aby utrzymywała się ona na poziomie > 2,0 x 10⁹/l. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j./dobę (300 µg/dobę) przez 1-7 dni w tygodniu, aby utrzymać wartości ANC > 2,0 x 10⁹/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.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek/wątroby

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

W badaniach klinicznych 65% pacjentów leczonych z powodu SCN było w wieku poniżej 18 lat. Udowodniono skuteczność leczenia dla tej grupy wiekowej, która obejmowała głównie pacjentów z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii w porównaniu z osobami dorosłymi.

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.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku. Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących tej grupy pacjentów. Z tego powodu nie jest możliwe podanie specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania dla tych pacjentów.

Sposób podawania

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub alternatywnie w infuzji dożylniej codziennie przez 30 minut. Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, 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 dożylne 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. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podawaną podskórnie dawkę $23 \text{ mln j./m}^2 \text{ pc./dobę}$ ($230 \text{ }\mu\text{g/m}^2 \text{ pc./dobę}$) lub raczej $0,4\text{--}0,84 \text{ mln j./kg mc./dobę}$ ($4\text{--}8,4 \text{ }\mu\text{g/kg mc./dobę}$).

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Filgrastym jest podawany jako krótkotrwała infuzja dożylna przez 30 minut lub jako ciągła infuzja podskórna lub dożylna przez 24 godziny, w każdym przypadku po rozcieńczeniu w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

Mobilizacja PBPC

Wstrzyknięcie podskórne.

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC zalecana dawka filgrastymu może być również podawana jako 24-godzinna ciągła infuzja podskórna. W przypadku infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

SCN/Zakażenie wirusem HIV

Wstrzyknięcie podskórne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 (zespołem Kostmanna) z zaburzeniami cytogenetycznymi (patrz niżej).

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Wzrost komórek nowotworowych

Ponieważ badania wykazały, że G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro*, należy rozważyć poniższe ostrzeżenia.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się podawania filgrastymu w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie 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.

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 trombocytopenii 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 trombocytopenii 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 trombocytopenię.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii 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).

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 punkt 5.1).

Mobilizacja PBPC

Wcześniejsze leczenie preparatami cytotoksycznymi

Pacjenci, którzy przed podaniem filgrastymu w celu mobilizacji komórek PBPC przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji tych komórek krwi, pozwalającej na uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ($\geq 2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/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⁺ 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⁺ 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⁺/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 przed alogenicznym przeszczepem 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 35% analizowanych pacjentów obserwowano przemijającą trombocytopenię (płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferozy. Spośród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $< 50 \times 10^9/l$, co przypisywano zabiegowi leukaferozy. Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferozy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ przed wykonaniem leukaferozy; w zasadzie aferezy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferozy 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 zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane.

Trwa długookresowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania leku. 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 bardzo rzadkie 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.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). 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

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. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać w przypadku wystąpienia MDS lub białaczki. 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.

Powiększenie śledziony 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.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz/białkomocz. 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

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 trombocytopenii 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 trombocytopenii 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.

Inne szczególne środki ostrożności

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.8). Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedawnej 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 ciągłe leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy, może być wskazane monitorowanie gęstości kości.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową podczas leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym gromadzeniem znacznika w obrazowaniu kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

Substancje pomocnicze

Zarzio zawiera sorbitol. 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 lekami 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 Ciąża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko. Badania na szczurach i królikach nie

dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono zwiększoną częstość występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano żadnych wad wrodzonych.

W przypadku ciąży konieczne jest rozważenie stosunku oczekiwanych korzyści z leczenia do możliwego zagrożenia związanego ze stosowaniem filgrastymu dla płodu.

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka kobiecego i z tego powodu nie jest zalecane jego stosowanie u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Filgrastym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym filgrastymu jest łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy, występujący u ponad 10% pacjentów. Ból mięśniowo-szkieletowy jest na ogół możliwy do opanowania za pomocą standardowych leków przeciwbólowych.

Działania niepożądane wymienione niżej zostały pogrupowane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z nowotworem złośliwym

Zaburzenia układu immunologicznego Bardzo rzadko: reakcje typu alergicznego*, w tym anafilaksja, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia naczyniowe Niezbędnie często: niedociśnienie tętnicze (przemijające) Rzadko: zaburzenia naczyń*, w tym choroba zarostowa żył i zaburzenia objętości płynów
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo rzadko: obrzęk płuc*, śródmiąższowe zapalenie płuc*, nacieki w płucach*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo rzadko: zespół Sweeta*, zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często: ból mięśniowo-szkieletowy (łagodny lub umiarkowany) Często: ból mięśniowo-szkieletowy (ciężki) Bardzo rzadko: nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Bardzo rzadko: zaburzenia mikcji (głównie dyzuria)
Badania diagnostyczne Bardzo często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia kwasu moczowego we krwi (odwracalne, zależne od dawki, łagodne lub umiarkowane)

* patrz niżej

Tabela 2. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u zdrowych dawców poddawanych mobilizacji PBPC

Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyst często: ciężka reakcja alergiczna: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: leukocytoza ($WBC > 50 \times 10^9/l$), trombocytopenia (płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$; przemijająca) Często: powiększenie śledziony (przeważnie bezobjawowe, również u pacjentów) Niezbyst często: zaburzenia śledziony Bardzo rzadko: pęknięcie śledziony (również u pacjentów)
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często: ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo często: krwioplucie*, krwotok płucny*, nacieki w płucach*, duszność*, hipoksja*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często: ból mięśniowo-szkieletowy (łagodny lub umiarkowany, przejściowy) Niezbyst często: nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów i objawów zapalenia stawów
Badania diagnostyczne Często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i LDH we krwi (przejściowe, niewielkie) Niezbyst często: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia kwasu moczowego we krwi (przejściowe, niewielkie)

*patrz niżej

Tabela 3. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z SCN

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: niedokrwistość, powiększenie śledziony (w niewielu przypadkach może być postępujące) Często: trombocytopenia Niezbyst często: zaburzenia śledziony
Zaburzenia układu nerwowego Często: ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo często: krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit Często: biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często: powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: zapalenie naczyń krwionośnych skóry (podczas długotrwałego stosowania), łysienie, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często: ogólny ból mięśniowo-szkieletowy, ból kości Często: osteoporoza, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyst często: krwimocz, białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne Bardzo często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, LDH i stężenia kwasu moczowego we krwi (przejściowe), zmniejszenie stężenia glukozy we

Tabela 4. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z HIV

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: zaburzenia śledziony, powiększenie śledziony*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bardzo często: ból mięśniowo-szkieletowy (łagodny lub umiarkowany)

* patrz niżej

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią cytotoksyczną. Do zgłaszanych działań niepożądanych, występujących z równą częstością u pacjentów otrzymujących filgrastym/chemioterapię oraz placebo/chemioterapię, należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcie i niespecyficzne dolegliwości bólowe.

U pacjentów otrzymujących filgrastym występowały reakcje alergiczne po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były 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.

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 punkt 5.1).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach poprzedzającą autologiczny przeszczep szpiku kostnego zgłaszano zaburzenia naczyniowe. Zależność przyczynowa z filgrastymem nie została ustalona.

W niektórych przypadkach zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, prowadzących do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrych zaburzeń oddechowych dorosłych (ARDS), które mogą być śmiertelne. Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja) (patrz punkt 4.4).

Sporadycznie donoszono o występowaniu zespołu Sweeta (ostrej dermatozy neutrofilowej z gorączką) u pacjentów z nowotworem złośliwym. Ponieważ jednak u znacznego odsetka tych pacjentów występowała białaczka, której związek z występowaniem zespołu Sweeta jest znany, zależność przyczynowa z leczeniem filgrastymem nie została ustalona.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych (patrz punkt 4.4). Częstość występowania jest nieznana.

U pacjentów z rakiem leczonych filgrastymem notowano występowanie dny rzekomej.

We wszystkich przypadkach powiększenia śledziony u pacjentów zakażonych wirusem HIV badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hypersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

Immunogenność

W czterech badaniach klinicznych u żadnego ze zdrowych ochotników ani pacjentów z nowotworem złośliwym podczas leczenia produktem Zarzio nie wytworzyły się przeciwciała przeciw rekombinowanemu ludzkiemu G-CSF (ani wiążące, ani neutralizujące).

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono skutków przedawkowania filgrastymu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteina 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. Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające względem ludzkich komórek śródbłónka, które posiadają swoiste receptory dla G-CSF. W związku z tym wykazano, że G-CSF indukuje funkcje komórek śródbłónka związane z angiogenezą. Ponadto wykazano, że G-CSF zwiększa migrację neutrofilów w śródbłónku naczyniowym.

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.

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.

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

^aAnaliza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF

^bAnaliza 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⁺/kg masy ciała biorcy u większości dawców po dwóch leukaferazach.

U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych przy pomocy filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, pozwalając na istotne skrócenie czasu do samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu u dzieci lub dorosłych 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach krzyżowych z zastosowaniem dawki pojedynczej i wielokrotnej, z udziałem 146 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

Eliminacja filgrastymu ma przebieg nieliniowy w odniesieniu do dawki, a jego klirens zmniejsza się w miarę zwiększenia dawki. Wydaje się, że główną drogą eliminacji filgrastymu jest klirens z udziałem neutrofilów, który ulega wysyceniu w przypadku stosowania większych dawek. Jednak w przypadku wielokrotnego podawania klirens filgrastymu zwiększa się, gdy zwiększa się liczba neutrofilów. 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

Nie ma danych nieklinicznych posiadających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt leczniczy uzupełniających dane podane w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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 roztworami sodu chlorku.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi 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

30 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 przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampulko-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.

W celu zapoznania się z warunkami 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-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór należy obejrzyć przed zastosowaniem. 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.

Rozcieńczenie przed podaniem (opcjonalnie)

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

Rozcieńczanie do końcowego stężenia $< 0,2$ ml/j./ml ($2\text{ }\mu\text{g/ml}$) nie jest nigdy zalecane.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia $< 1,5$ ml/j./ml ($15\text{ }\mu\text{g/ml}$), 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 ml/j. ($300\text{ }\mu\text{g}$) 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 resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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

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/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

06/02/2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) substancji biologicznie czynnej

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
AT-6250 Kundl
Austria

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dopuszczenia do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wyszczególnionych w Planie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zgodnie z czwartą wersją z dnia 20 października 2008 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz we wszelkich późniejszych aktualizacjach Planu Zarządzania Ryzykiem zatwierdzonych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, jednocześnie z kolejnym Okresowym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) należy przedłożyć zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem.

Dodatkowo zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy przedłożyć:

- w przypadku otrzymania nowej informacji, która może wpływać na obecną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, Plan Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii lub działania mające na celu minimalizację ryzyka

- w ciągu 60 dni od uzyskania ważnych osiągnięć (dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacji ryzyka)
- na żądanie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA).

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(YCH)

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 DROGA(I) 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) 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. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zarzio 30 mln j./0,5 ml

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(YCH)

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 DROGA(I) 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) 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. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zarzio 48 mln j./0,5 ml

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(YCH)

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 DROGA(I) 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) 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. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zarzio 30 mln j./0,5 ml

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(YCH)

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 DROGA(I) 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po rozcieńczeniu zużyć 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. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) 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. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zarzio 48 mln j./0,5 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) 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**

0,5 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) 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**

0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: 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 zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK ZARZIO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zarzio zawiera substancję czynną filgrastym. Należy ona do grupy białek zwanych cytokinami i wykazuje znaczne podobieństwo do czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) wytwarzanego przez organizm człowieka. Filgrastym pobudza szpik kostny do wytwarzania większej liczby białych krwinek, które pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Jeśli liczba białych krwinek jest za mała (neutropenia), zwiększa się ryzyko zakażenia.

Chemioterapia przeciwnowotworowa

Zarzio jest stosowany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej, która może być spowodowana stosowaniem chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworu złośliwego u dzieci i dorosłych. Nie jest stosowany u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) i zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS).

Przeszczepienie szpiku kostnego

Zarzio jest stosowany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii po chemioterapii w dużych dawkach i napromienianiu całego ciała (radioterapii) przed przeszczepieniem szpiku kostnego u dzieci i dorosłych, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej

Zarzio jest stosowany w celu pobudzania szpiku kostnego do uwalniania (mobilizacji) komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC, rodzaj komórek macierzystych) do krwi, tak aby następnie wzrastały i rozwijały się we wszystkie rodzaje krwinek: białe krwinki, czerwone krwinki i płytki krwi.

Jeśli pacjent ma nowotwór złośliwy, te komórki PBPC są usuwane z krwi pacjenta, a następnie ponownie podawane po chemioterapii i (lub) radioterapii. Ponieważ chemioterapia i (lub) radioterapia może hamować aktywność szpiku kostnego, zabieg ten może pomóc w przyspieszeniu powrotu do zdrowia.

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla innej osoby, komórki PBPC są usuwane z jego krwi i podawane biorcy po uprzedniej chemioterapii i (lub) radioterapii.

Ciężka przewlekła neutropenia

Zarzio jest stosowany u dzieci i dorosłych w celu zwiększenia liczby białych krwinek oraz zmniejszenia częstości występowania i skrócenia czasu trwania zakażeń związanych ze specyficznymi postaciami ciężkiej przewlekłej neutropenii: wrodzoną, cykliczną (nawracającą) lub idiopatyczną (bez znanej przyczyny).

Neutropenia w zakażeniu wirusem HIV

Zarzio jest stosowany do leczenia przewlekłej neutropenii u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZARZIO

Kiedy nie stosować leku Zarzio

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zarzio (wymienionych w punkcie 6 "Co zawiera lek Zarzio").

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Zarzio

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występuje osteoporoza,
- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość sierpowatokomórkowa (zaburzenie czerwonych krwinek, powodujące podobny do sierpa kształt krwinek czerwonych),
- jeśli u pacjenta występują specyficzne zaburzenia krwi, takie jak zespoły mielodysplastyczne (MDS) lub przewlekła białaczka szpikowa (CML),
- jeśli pacjent jest dawcą dla innej osoby i stosuje leki przeciwzakrzepowe (leki rozrzedzające krew) lub ma problemy z krwawieniami.

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

Zarzio należy do grupy leków, które pobudzają wytwarzanie krwinek białych. Personel medyczny powinien zawsze zapisywać dokładną nazwę stosowanego leku.

Stosowanie leku Zarzio z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Ważne jest, by poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje ciążę, ponieważ lekarz może zdecydować, że nie powinna ona stosować tego leku. Filgrastym mógłby mieć wpływ na możliwość zajścia w ciążę lub zdolność utrzymania ciąży.

Lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować filgrastymu, jeśli karmi piersią, ponieważ nie wiadomo, czy przenika on do mleka.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Zarzio nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zarzio

Ten lek zawiera sorbitol (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ZARZIO

Dawka leku Zarzio zależy od masy ciała pacjenta oraz od rodzaju leczonej choroby.

Chemioterapia przeciwnowotworowa

Zazwyczaj stosowana dawka leku to 0,5 milionów jednostek (mln j.) na kg masy ciała na dobę. Na przykład dla pacjenta o masie ciała 60 kg dawka dobową wynosi 30 mln j. Pierwszej dawki nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii lekami cytotoksycznymi. Leczenie może trwać do 14 dni. Jednak w niektórych rodzajach chorób może być konieczne zastosowanie dłuższego leczenia, trwającego nawet do około 1 miesiąca.

Przeszczepienie szpiku kostnego

Zazwyczaj stosowana początkowa dawka leku to 1 mln j. na kg masy ciała na dobę. Na przykład dla pacjenta o masie ciała 60 kg dawka dobową wynosi 60 mln j. Pacjent zazwyczaj otrzymuje pierwszą dawkę leku co najmniej 24 godziny po chemioterapii, lecz w ciągu 24 godzin od przeszczepu szpiku kostnego. Następnie lekarz zleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia i określić, jak długo powinno ono trwać.

Mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej

- Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla samego siebie, zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1 mln j. na kg masy ciała na dobę. Zarzio jest podawany przez 5-7 kolejnych dni. Stosowanie leku Zarzio należy kontynuować aż do ostatniego pobrania komórek macierzystych.
- Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla samego siebie po chemioterapii, zazwyczaj stosowana dawka wynosi 0,5 mln j. na kg masy ciała na dobę. Zarzio jest podawany aż do ustąpienia przewidywanej najmniejszej liczby białych krwinek i powrotu ich liczby do wartości prawidłowych.
- Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla innej osoby, zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 1 mln j. na kg masy ciała na dobę. Stosowanie leku Zarzio trwa przez 4-5 kolejnych dni.

Lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badań krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

Ciepła przewlekła neutropenia

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,5 do 1,2 mln j. na kg masy ciała na dobę, podawana w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Następnie lekarz zleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia i określić najlepszą dawkę dla danego pacjenta. W przypadku neutropenii konieczne jest długotrwałe stosowanie leku Zarzio.

Neutropenia w zakażeniu wirusem HIV

Zazwyczaj stosowana początkowa dawka leku wynosi od 0,1 do 0,4 mln j. na kg masy ciała na dobę. Lekarz będzie w regularnych odstępach czasu zlecał badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia. Jeśli liczba białych krwinek powróci do normy, możliwe jest podawanie leku rzadziej niż raz na dobę. Lekarz będzie nadal zlecał regularne badania krwi i ustali optymalną dawkę dla danego pacjenta. Utrzymanie prawidłowej liczby białych krwinek może wymagać długotrwałego stosowania leku Zarzio.

Dzieci i młodzież

Zalecenia dotyczące dawki leku są takie same, jak u dorosłych otrzymujących chemioterapię.

Jak stosuje się lek Zarzio

Zarzio należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą. Lek podaje się we wstrzyknięciu do tkanki znajdującej się bezpośrednio pod skórą (wstrzyknięcie podskórne) lub w infuzji dożylniej (kroplówka).

Lekarz zdecyduje, czy wygodniejsze dla pacjenta będzie samodzielne wstrzykiwanie leku Zarzio. Lekarz lub pielęgniarka poinstruuje pacjenta, jak wstrzykiwać lek. **Nie wolno podejmować próby samodzielnego wstrzyknięcia bez uprzedniego szkolenia.**

Instrukcje dotyczące samodzielnego wstrzykiwania leku Zarzio znajdują się na końcu ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zarzio

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Zarzio należy niezwłocznie skontaktować się z pielęgniarką, lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Zarzio

W przypadku pominięcia dawki leku Zarzio należy skontaktować się z lekarzem w celu uzgodnienia, kiedy powinna być wstrzyknięta następna dawka.

Przerwanie stosowania leku Zarzio

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy może przerwać stosowanie leku Zarzio. Stosowanie leku Zarzio może składać się z kilku cykli.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Należy niezwłocznie poinformować lekarza

- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności z oddychaniem, ponieważ może to być objawem ciężkich działań niepożądanych w obrębie płuc, takich jak zapalenie płuc i ostre zaburzenia oddechowe;
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha lub ból w górnej części ramienia, ponieważ może być to związane z zaburzeniem śledziony;
- jeśli u pacjenta wystąpią nagle trudności z oddychaniem lub zawroty głowy, obrzęk twarzy lub gardła, bąble na skórze lub wysypka. Może to być ciężka reakcja alergiczna, dlatego należy przerwać podawanie leku i natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, która jest zdefiniowana w następujący sposób:

- bardzo często: występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów
- często: występują u 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt często: występują u 1 do 10 na 1000 pacjentów
- rzadko: występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadko: występują rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów
- nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Bardzo częste działania niepożądane

- ból kości, stawów i mięśni
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego i aktywności niektórych enzymów
- zmniejszenie stężenia glukozy we krwi
- leukocytoza (nieprawidłowo duża liczba białych krwinek we krwi)
- mała liczba płytek krwi (zwiększająca ryzyko wystąpienia krwawienia lub siniaków)
- mała liczba czerwonych krwinek (mogąca spowodować błądność skóry oraz osłabienie i zadyszkę)
- ból głowy

- krwawienie z nosa
- powiększenie śledziony

Częste działania niepożądane

- biegunka
- ból w miejscu podania
- wypadanie włosów
- wysypka
- powiększenie wątroby
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- utrata wapnia z kości (osteoporoza)
- zaburzenia śledziony

Niezbyt częste działania niepożądane

- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
- reakcje typu alergicznego, w tym anafilaksja (zawroty głowy, znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, trudności z oddychaniem), obrzęk naczynioruchowy (bolesny obrzęk twarzy lub gardła), trudności z oddychaniem, niskie ciśnienie tętnicze krwi, wysypka skórna, pokrzywka; reakcje te mogą wystąpić na początku lub w trakcie leczenia
- nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów lub objawów zapalenia stawów
- obecność krwi lub białka w moczu

Rzadkie działania niepożądane

- zaburzenia naczyniowe, w tym choroba zarostowa żył (choroba wątroby) i zatrzymanie wody, które może spowodować obrzęk kończyn

Bardzo rzadkie działania niepożądane

- trudności z oddawaniem moczu
- zespół Sweeta (śliwkowe, wypukłe, bolesne zmiany na kończynach, czasami na twarzy i szyi, z gorączką)
- zatrzymanie wody w płucach, krwawienie w płucach, odkrztuszanie krwi, niedobór tlenu, zapalenie płuc (mogące powodować duszność, kaszel, podwyższoną temperaturę); w niektórych przypadkach może prowadzić do niewydolności oddechowej lub zespołu ostrych zaburzeń oddechowych u dorosłych (ang. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS, czyli choroby powodującej większą duszność u bardzo chorych pacjentów), które mogą prowadzić do śmierci
- przełom sierpowatokrwinkowy (gwałtowny rozpad krwinek czerwonych) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową
- pęknięcie śledziony

Częstość nieznana

- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego
- ból i obrzęk stawów, podobnie jak w przebiegu dny moczanowej (dna rzekoma, pseudodna)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZARZIO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

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.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zarzio

- Substancją czynną leku jest filgrastym.
Zarzio 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce. Każda ampulko-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.
- Inne składniki leku to kwas glutaminowy, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek 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 i wytwórca

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv-sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 200

България

Представителство Сандоз д.д.
Тел.: +359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 221 421 611

Malta

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 200

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Deutschland

NeoCorp AG
Tel: +49 881 909 5960
oder

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 200

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 8024 902 40 00

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12
ή
DEMO Ανώνυμος Βιομηχανική και Εμπορική
Εταιρεία
Τελ.: +210 8161802

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Tel. +34 90 211 87 61

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Ireland

Rowex Ltd
Tel: +353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Διανομέας Κύπρου
Τηλέφωνο: +357 25372425

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 924 19 11

România

S.C. Sandoz SRL
Tel: +40 265 208 120

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 9 85 20 20 30

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 038

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia

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

W jaki sposób samodzielnie wykonać wstrzyknięcie?

Lek należy wstrzyknąć w tkankę znajdującą się tuż pod skórą, czyli wykonać wstrzyknięcie podskórne. Lekarz lub pielęgniarka udzieli informacji, jak często należy wykonywać wstrzyknięcie.

Co jest potrzebne?

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie podskórne leku, potrzebne będą:

1. nowa ampulko-strzykawka z lekiem Zarzio z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez takiej osłony,
2. wacik nasączony alkoholem lub innym preparatem dezynfekującym,
3. szczelny pojemnik odporny na uszkodzenia do bezpiecznego usuwania zużytych strzykawek, jeśli stosowana jest ampulko-strzykawka Zarzio bez osłony zabezpieczającej igłę.

Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Zarzio?

1. Wyjąć opakowanie z lekiem Zarzio z lodówki. Przypadkowe narażenie leku na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Zarzio.
2. Nie wstrząsać opakowaniem zawierającym ampulko-strzykawkę.
3. Sprawdzić, czy jest to lek o właściwej mocy, potrzebnej do zastosowania dawki przepisanej przez lekarza.
4. Sprawdzić datę ważności podaną na kartoniku i etykiecie strzykawki (Termin ważności/EXP). Nie należy używać leku po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego na opakowaniu.
5. Sprawdzić wygląd leku Zarzio. Lek musi być przejrzysty. Jeśli jest mętny lub w roztworze widoczne są cząstki, nie wolno go używać.
6. Dla większego komfortu użytkownika ampulko-strzykawkę należy odstawić na 30 minut, by roztwór osiągnął temperaturę pokojową lub potrzymać ją w dłoni przez kilka minut. **Nie należy stosować żadnych innych sposobów ogrzania leku Zarzio** (np. leku nie wolno podgrzewać w kuchenke mikrofalowej ani w gorącej wodzie).
7. **Nie** zdejmować plastikowej osłonki z igły aż do chwili, gdy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
8. **Starannie umyć ręce.**
9. Należy wybrać wygodne, dobrze oświetlone i łatwo dostępne miejsce, i umieścić tam strzykawkę, wacik nasączony alkoholem i w razie potrzeby pojemnik odporny na uszkodzenia.

Jak przygotować wstrzyknięcie?

Przed wstrzyknięciem leku Zarzio trzeba wykonać następujące czynności:

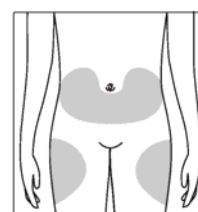
1. Delikatnie zdjąć plastikową osłonkę z igły bez obracania nią. Nie należy dotykać igły ani popychać tłoka strzykawki.
2. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną do góry należy sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza. Jeśli tak, należy usunąć zalegające w strzykawce powietrze popychając ostrożnie tłok do góry (unikając wypłynięcia płynu ze strzykawki).
3. Na cylindrze strzykawki widoczna jest podziałka. Tłok strzykawki należy popchnąć do góry aż do liczby (ml) odpowiadającej dawce leku Zarzio przepisanej przez lekarza.
4. Należy ponownie upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku Zarzio.
5. Ampulko-strzykawka jest gotowa do użytku.

W jakie miejsca należy wstrzyknąć lek?

Najlepszymi miejscami do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia są:

- górne części ud oraz
- brzuch, z wyjątkiem okolicy pępka.

Miejsce wstrzyknięcia leku należy za każdym razem zmieniać, by uniknąć powstania rany w jednym miejscu. Jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramienia.

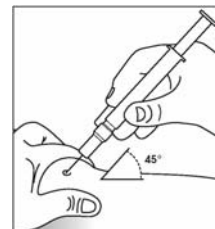


W jaki sposób wykonać wstrzyknięcie leku?

1. Odkazić skórę wacikiem nasączonym alkoholem, a następnie uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk a palec wskazujący, bez nadmiernego uciskania go.
2. Wprowadzić igłę pod skórę pod kątem około 45°, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza.
3. Delikatnie pociągnąć tłok, aby upewnić się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać wkłucie w innym miejscu.

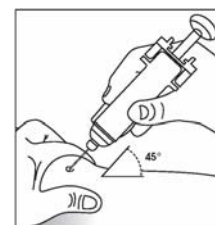
Ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę

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



Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

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



Uwaga

W przypadku jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po pomoc lub poradę.

Usuwanie zużytych strzykawek

Zużyte strzykawki należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę

- Nie należy nakładać osłonek na zużyte igły.
- Zużyte strzykawki włożyć do szczelnego, odpornego na uszkodzenia pojemnika na odpady, a pojemnik ten przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Pełny pojemnik usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami udzielonymi przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.
- **NIGDY** nie wyrzucać zużytych strzykawek do normalnego kosza na śmieci.

Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

- Osłona zabezpieczająca igłę zapobiega ukłuciom igłą po użyciu, więc nie jest wymagane zachowanie szczególnych środków ostrożności przy usuwaniu. Strzykawkę usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami udzielonymi przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Przed zastosowaniem należy obejrzeć 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.

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 ($2\text{ }\mu\text{g/ml}$) nie jest nigdy zalecane.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia $< 1,5$ mln j./ml ($15\text{ }\mu\text{g/ml}$), 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. ($300\text{ }\mu\text{g}$) 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 resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.