

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zarzio 30 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Zarzio 48 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Zarzio 30 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки милилитър от разтвора съдържа 60 милиона единици (MU) [еквивалентни на 600 микрограма (µg)] филграстим* (filgrastim).

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 MU (еквивалентни на 300 µg) филграстим в 0,5 ml.

Zarzio 48 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки милилитър от разтвора съдържа 96 милиона единици (MU) [еквивалентни на 960 микрограма (µg)] филграстим* (filgrastim).

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 MU (еквивалентни на 480 µg) филграстим в 0,5 ml.

* рекомбинантен метионилиран човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF), произведен от *E. coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки милилитър от разтвора съдържа 50 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция или инфузия).

Бистър, безцветен до леко жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Намаляване на продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, лекувани с утвърдена цитотоксична химиотерапия по повод на злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми) и намаляване на продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, която се последва от костномозъчна трансплантация, за които се приема, че имат риск за продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, които приемат цитотоксична химиотерапия.

- Мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки (peripheral blood progenitor cells - PBPCs).

- При пациенти - деца или възрастни, с тежка конгенитална, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен брой на неутрофилите (АБН) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ и анамнеза за тежки или рецидивиращи инфекции е показано продължителното прилагане на филграстим с цел повишаване на броя на неутрофилите и с цел намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекции събития.
- Лечение на персистираща неутропения (АБН $\leq 1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с HIV инфекция в напреднал стадий, с цел понижаване на риска от бактериални инфекции, при липса на други подходящи възможности за овладяване на неутропенията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с филграстим трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологични центрове, които имат опит в лечението с G-CSF и хематологичен опит и разполагат с необходимите диагностични средства. Процедурите на мобилизиране и афереза трябва да се провеждат в сътрудничество с онкохематологични центрове, които имат достатъчно опит в тази област и в които може коректно да се проведе проследяването на хемопоеичните прогениторни клетки.

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Дозировка

Препоръчаната доза филграстим е 0,5 MU/kg/ден (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ден}$). Първата доза филграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. При рандомизирани клинични изпитвания е използвана доза 230 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ден}$ (4,0 до 8,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ден}$), прилагана подкожно.

Ежедневното приложение на филграстим трябва да продължи до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. След утвърдена химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия се очаква продължителността на лечението за постигане на тези критерии да бъде до 14 дни. След въвеждащо и консолидиращо лечение за остра миелоидна левкемия продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на приложената цитотоксична химиотерапия.

При пациентите, лекувани с цитотоксична химиотерапия, обикновено се установява преходно повишаване на броя на неутрофилите 1 - 2 дни след започването на лечението с филграстим. За стабилно терапевтично повлияване обаче терапията с филграстим не трябва да се преустановява преди преминаване на очаквания надир и възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно преустановяване на лечението с филграстим преди времето на очаквания надир на броя на неутрофилите.

Начин на приложение

Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в 5% разтвор на глюкоза, с продължителност 30 минути (вж. точка 6.6). В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Данни от проучване с прилагане на еднократна доза свидетелстват за това, че е възможно при интравенозно приложение продължителността на ефекта да е скъсена. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай.

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, която се последва от костномозъчна трансплантация

Дозировка

Препоръчваната начална доза филграстим е 1,0 MU/kg/ден (10 µg/kg/ден). Първата доза филграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия и най-малко 24 часа след костномозъчната инфузия.

След преминаване над стойността за максималния спад на неутрофилите (надир) дневната доза филграстим трябва да бъде титрирана в зависимост от неутрофилния отговор, както следва:

Брой на неутрофилите	Корекция на дозата филграстим
> 1,0 × 10 ⁹ /l за 3 последователни дни	Трябва да се намали дозата до 0,5 MU/kg/ден (5 µg/kg/ден)
След това, ако АБН остане > 1,0 × 10 ⁹ /l за 3 последователни дни	Трябва да се прекрати прилагането на филграстим
Ако АБН спадне до < 1,0 × 10 ⁹ /l по време на самото лечение, дозата филграстим трябва да се повиши отново в съответствие с описаните по-горе стъпки	
АБН = абсолютен брой на неутрофилите	

Начин на приложение

Филграстим може се прилага като 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия или като продължителна подкожна инфузия в продължение на 24 часа. Филграстим трябва да се разрежда в 20 ml 5% разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

За мобилизиране на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, която се последва от трансплантация на автоложни РВРС

Дозировка

Препоръчваната доза филграстим за мобилизиране на РВРС при самостоятелно приложение е 1,0 MU/kg/ден (10 µg/kg/ден) за 5 - 7 последователни дни. Планиране на времето на левкоферезата: Често са достатъчни 1 или 2 левкоферези през дни 5 и 6. При други обстоятелства е възможно да са необходими допълнителни левкоферези. Прилагането на филграстим трябва да се продължава до последната левкофереза.

Препоръчваната доза филграстим за мобилизиране на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU/kg/ден (5 µg/kg/ден) от първия ден след края на химиотерапията до преминаване над очаквания надир и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкофереза трябва да се провежда в периода, когато АБН се покачва от < 0,5 × 10⁹/l до > 5,0 × 10⁹/l. За пациентите, които не са били подложени на продължителна химиотерапия, обикновено е достатъчна една левкофереза. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкоферези.

Начин на приложение

Филграстим за мобилизиране на РВРС при самостоятелно приложение:

Филграстим може да се прилага като 24-часова продължителна подкожна инфузия или като подкожна инжекция. За инфузията филграстим трябва да бъде разреден в 20 ml 5% разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

Филграстим за мобилизиране на РВРС след миелосупресивна химиотерапия:

Филграстим трябва да се прилага като подкожна инжекция.

За мобилизиране на РВРС при здрави донори преди алогенна трансплантация на РВРС

Дозировка

За мобилизация на РВРС при здрави донори филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MU/kg/ден (10 µg/kg/ден) в продължение на 4 - 5 последователни дни. Левкоферезата трябва да започне на 5-я ден и при необходимост да продължи до 6-я ден с цел набавянето на 4×10^6 CD34⁺ клетки/kg от телесната маса на пациента.

Начин на приложение

Филграстим трябва да се прилага като подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения

Дозировка

Конгенитална неутропения:

Препоръчваната начална доза е 1,2 MU/kg/ден (12 µg/kg/ден), приложена като еднократна доза или разделена на няколко приема.

Идиопатична или циклична неутропения:

Препоръчваната начална доза е 0,5 MU/kg/ден (5 µg/kg/ден), приложена като еднократна доза или разделена на няколко приема.

Коригиране на дозата:

Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато се достигне и може да се поддържа брой на неутрофилите, надвишаващ $1,5 \times 10^9/l$. При получаване на клиничния отговор трябва да се установи минималната ефективна доза за поддържане на това ниво. Необходимо е дългосрочно ежедневно приложение за поддържане на адекватен брой на неутрофилите. След терапия с продължителност 1 - 2 седмици началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от клиничното повлияване. След това дозировката може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1 - 2 седмици за поддържане на средния брой неутрофили между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. При пациенти с тежки инфекции може да се обмисли ускорена схема на повишаване на дозата. При клиничните изпитвания 97% от пациентите с клинично повлияване демонстрират пълно повлияване при доза ≤ 24 µg/kg/ден. Не е установена безопасността на филграстим при дългосрочно прилагане в дози, надвишаващи 24 µg/kg/ден при пациенти с тежка хронична неутропения.

Начин на приложение

Конгенитална, идиопатична или циклична неутропения: Филграстим трябва да се прилага като подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

Дозировка

За обратимост на неутропенията:

Препоръчваната начална доза филграстим е 0,1 MU/kg/ден (1 µg/kg/ден) с титриране максимум до 0,4 MU/kg/ден (4 µg/kg/ден) до достигане и поддържане на нормалния брой неутрофили (АБН $> 2,0 \times 10^9/l$). При клинични проучвания тези дози предизвикват отговор при $> 90\%$ от пациентите, постигащи обратимост на неутропенията при медиана от 2 дни.

При малък брой пациенти ($< 10\%$) за постигане на обратимост на неутропенията са били необходими дози до 1,0 MU/kg/ден (10 µg/kg/ден).

За поддържане на нормален брой неутрофили:

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално коригиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 МУ/ден (300 µg/ден). В зависимост от АБН на пациента може да се наложи допълнително адаптиране на дозата за поддържане на броя на неутрофилите $> 2,0 \times 10^9/l$. При клинични проучвания е било необходимо прилагането на 30 МУ/ден (300 µg/ден) в продължение на 1 - 7 дни на седмица за поддържането на АБН $> 2,0 \times 10^9/l$ с медиана на честотата на прилагане 3 дни на седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на АБН $> 2,0 \times 10^9/l$.

Начин на приложение

Обратимост на неутропенията или поддържане на нормален брой неутрофили: Филграстим трябва да се прилага като подкожна инжекция.

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим включват малък брой пациенти в старческа възраст. При тази група обаче не са провеждани специални проучвания и по тази причина не могат да бъдат направени конкретни препоръки за дозировката.

Бъбречно увреждане

Клиничните изпитвания с филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. При тези обстоятелства не се налага коригиране на дозата.

Употреба в педиатрията при тежка хронична неутропения и злокачествени заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите, изследвани в програмата от изпитвания при тежка хронична неутропения, са били под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е очевидна при тази възрастова група, в която повечето включени пациенти са с конгенитална неутропения. Не съществуват разлики в профила на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, лекувани с цитотоксична химиотерапия.

Препоръчаните дози при педиатричните пациенти са същите като тези при възрастните, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на гранулоцит-колониостимулиращия фактор (G-CSF), името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Свръхчувствителност

При пациенти, лекувани с филграстим, се съобщава за свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, настъпили при първоначално или последващо лечение. При пациенти с клинично значима свръхчувствителност приложението на Zarzio трябва да се прекрати окончателно. Zarzio не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Белодробни нежелани реакции

Белодробните нежелани реакции, по-конкретно интерстициалната белодробна болест, са били съобщавани след прилагането на G-CSF. Възможно е пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми, като кашлица, висока температура и диспнея, придружени от рентгенологичните признаци за белодробна инфилтрация и влошаване на белодробната функция, могат да бъдат предупредителни признаци на остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). В тези случаи лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Гломерулонефрит

За гломерулонефрит се съобщава при пациенти, приемащи филграстим или пегфилграстим. Обикновено, събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим или пегфилграстим. Препоръчва се проследяване на резултатите от изследванията на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

За синдрома на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако се забави лечението, се съобщава след прилагане на гранулоцит-колониостимулиращ фактор и се характеризира с хипотензия, хипоалбуминемия, едема и хемоконцентрация. Пациентите, които развиват симптоми на синдрома на нарушена капилярна пропускливост, трябва да бъдат внимателно проследявани и да получат стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимостта от интензивна терапия (вж. точка 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

Съобщавани са асимптомни случаи на спленомегалия и случаи на руптура на слезката при пациенти след прилагане на G-CSF. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход. Следователно размерът на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клиничен преглед, ехография). Диагнозата руптура на слезката трябва да се обмисли при донори и/или пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка в горната част на рамото. Наблюдавано е, че намаляването на дозата филграстим забавя или спира прогресията на уголемяване на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения и при 3% от пациентите се изискваше спленектомия.

Растеж на злокачествени клетки

G-CSF може да стимулира растеж на миелоидни клетки *in vitro* и подобни ефекти могат да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Не са установени безопасността и ефикасността на прилагането на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия. Филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична остра миелогенна левкемия (ОМЛ) филграстим трябва се прилага с повишено внимание. Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* ОМЛ под < 55-годишна възраст с добри цитогенични показатели [t(8;21), t(15;17), и inv(16)].

Тромбоцитопения

При пациенти, получаващи филграстим, се съобщава за тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е временно прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения (броят на тромбоцитите е < $100 \times 10^9/l$)

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите, получаващи филграстим в дози, надвишаващи 0,3 MU/kg/ден (3 µg/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза обаче, по време на терапията с филграстим трябва периодично да се изследва броят на белите кръвни клетки. Ако броят левкоцити надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания максимален спад (надир), приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Ако броят на левкоцитите се увеличи до > $70 \times 10^9/l$, приемът на филграстим за мобилизация на РВРС трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Степента на образуване на антитела спрямо филграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти. Към настоящия момент обаче, те не са свързани с неутрализираща активност.

Специално предупреждение и предпазни мерки, свързани със съпътстващи заболявания

Специални предупреждения при сърповидноклетъчна анемия при хетерозиготни и хомозиготни пациенти

При употребата на филграстим при хетерозиготни и хомозиготни пациенти със сърповидноклетъчна анемия има съобщения за кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание при прилагането на филграстим при хетерозиготни и хомозиготни пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Остеопороза

При продължително лечение с филграстим (повече от 6 месеца) може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

Специални мерки при пациенти с рак

Филграстим не трябва да се използва за повишаване дозата на цитотоксичната химиотерапия над утвърдените схеми на дозиране.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия във високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (вж. информацията за предписване на използваните специфични химиотерапевтични средства).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписаната схема), е възможно пациентът да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Необходимо е особено внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Установено е, че използването на мобилизирани с филграстим РВРС понижава степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб

В постмаркетинговото обсервационно проучване миелодиспластичен синдром (МДС) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ) се свързват с употребата на пегфилграстим, алтернативен G-CSF лекарствен продукт, съвместно с химиотерапия и/или лъчетерапия при пациенти с рак на млечната жлеза или рак на белия дроб. Не е наблюдавана подобна връзка между филграстим и МДС/ОМЛ. Въпреки това пациентите с рак на млечната жлеза или с рак на белия дроб трябва да се проследяват за признаци и симптоми на МДС/ОМЛ.

Други специални предпазни мерки

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прогениторни клетки. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на броя на неутрофилите. Затова при пациенти с намален брой прекурсори неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при подложените на екстензивна лъчетерапия или химиотерапия, или при пациенти с туморна инфилтрация на костния мозък).

Има отделни съобщения за съдови нарушения, включително венооклузивна болест и нарушения на обема на течностите при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, последвана от костномозъчна трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 4.8 и 5.1).

Повишената хемопоетична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни патологични находки при образните изследвания на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образните изследвания на костите.

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Получените симптоми включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., С-реактивен протеин и брой на

белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

Специални предупреждения при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизиране

Няма проспективни рандомизирани сравнения между двата препоръчвани метода на мобилизиране (само филграстим или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия) в рамките на една и съща популация пациенти. Степента на вариабилност между отделните пациенти и между лабораторните резултати за CD34⁺ клетки означава, че директното сравнение между отделните проучвания е трудно. По тази причина е трудно да се препоръча оптимален метод. Изборът на метод за мобилизиране трябва да се прецени спрямо общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Предшестваща експозиция на цитотоксични средства

При пациенти, подложени на много продължителна предшестваща миелосупресивна терапия, е възможно да не се постигне достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчаната минимална продукция ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg) или ускоряване на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични средства показват специфична токсичност към хемопоетичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, преди опитите за прогениторна мобилизация, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или BCNU едновременно с филграстим е ефективно за прогениторна мобилизация. При предстояща трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки се препоръчва планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента. При такива пациенти трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия във високи дози. Ако прирастът е недостатъчен според посочените по-горе количествени критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват прогениторна поддръжка.

Оценка на продукцията на прогениторни клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при третиране с филграстим пациенти, трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флуоцитометричния анализ на броя на CD34⁺ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след високи дози химиотерапия показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg се основава на публикации за опити с резултат адекватно хематологично преустройство. Продукции, надвишаващи този прираст, корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности - с по-бавно възстановяване.

Специални предупреждения при здрави донори, подложени на мобилизиране на РВРС

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза при здравите донори и трябва да се прилага само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като се обръща специално внимание на хематологичните показатели и на данните за инфекциозни заболявания.

Не са проучвани безопасността и ефикасността на филграстим при здрави донори на възраст < 16 години или > 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити < $100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкофереза се наблюдава при 35% от изследваните пациенти. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой < $50 \times 10^9/l$, които се отдават на процедурата на левкофереза.

При необходимост от прилагането на повече от една левкофереза особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити < $100 \times 10^9/l$ преди левкоферезата; по принцип афереза не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите < $75 \times 10^9/l$.

Левкоферезата не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти, или при такива с доказани нарушения на хемостазата.

Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Специални предупреждения при реципиенти на аlogenни РВРС, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между аlogenните РВРС присадки и реципиента могат да бъдат свързани с повишен риск от развитие на остра или хронична реакция на присадката срещу приемника (GvHD), в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предупреждения при пациенти с тежка хронична неутропения

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка конгенитална неутропения, които развиват левкемия или при които има данни за еволюция на левкемията.

Кръвна картина

Възможно е възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори, което налага стриктно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диагностицирането на тежките хронични неутропени, за да се отграничат от други хемопоеични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциална кръвна картина и определяне броя на тромбоцитите, както и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с тежка хронична неутропения, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка се установяват патологични изменения, в това число монозомия 7. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с тежка хронична неутропения предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично

провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предупреждения

Трябва да се изключат евентуални причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции.

Хематурията е честа, а протеинурия е наблюдавана при малък брой пациенти. Проследяването на тези събития изисква периодично изследване на урината.

Не са проучени безопасността и ефикасността при новородени и пациенти с автоимунна неутропения.

Специални предупреждения при пациенти с HIV инфекция

Кръвна картина

Абсолютният брой на неутрофилите (АБН) трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на броя на неутрофилите при началната доза филграстим. През първите 2 - 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва ежедневно измерване на АБН. След това измерването на АБН трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и след това - един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 МУ/ден (300 µg/ден) филграстим е възможно да се наблюдават големи флукуации на индивидуалните АБН с течение на времето. За определяне на най-ниската стойност (надир) на АБН при даден пациент се препоръчва вземането на кръвните проби за АБН да се извършва непосредствено преди всяко прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивни терапии. Поради вероятността за получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим пациентът е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени състояния, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции, инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси - напр. лимфом. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествени заболявания трябва да се обмисли назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес, не са добре проучени.

Помощни вещества

Zargio съдържа сорбитол (E420). Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, освен при категорична необходимост.

Бебета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани за наследствена непоносимост към фруктоза. Интравенозно приложение на лекарства (съдържащи сорбитол/фруктоза) може да бъде животозастрашаващо и трябва да бъде противопоказано при тази популация, освен при категорична клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.

Трябва да бъде снета подробна анамнеза по отношение на симптомите на наследствена непоносимост към фруктоза при всеки пациент, преди приложението на този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проучени категорично безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същ ден с миелосупресивна цитотоксична химиотерапия. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия прилагането на филграстим не се препоръчва през периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-флуороурацил, показват възможна екзацербация на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хемопоеични растежни фактори и цитокини не са проучени при клинични изпитвания.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, съществува вероятност от потенциращ ефект върху филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било официално проучвано, няма данни, че такова взаимодействие е вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. При зайци се наблюдава повишена честота на загуба на ембриони при експозиции, многократно по-високи от клиничната, и при наличие на токсичност за майката (вж. точка 5.3). В литературата има съобщения, описващи трансплацентарното преминаване на филграстим при бременни жени.

Zarzio не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията със Zarzio, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Филграстим не засяга репродуктивните способности или фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Филграстим може да повлияе в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини. Може да възникне замаяност след приложение на филграстим (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

a. Обобщение на профила за безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечение с филграстим, включват: анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и ОРДС), синдром на нарушена капилярна

пропускливост, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация към миелодиспластичен синдром или левкемия при пациентите с тежка хронична неутропения, реакция на присадката срещу приемателя при пациенти, получаващи аlogenна трансплантация на костен мозък или трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки и сърповидноклетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчна болест.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са пирексия, мускулно-скелетна болка (която включва костна болка, болки в гърба, артралгия, миалгия, болки в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болки във врата), анемия, повръщане и гадене. При клиничните изпитвания при пациенти с рак мускулно-скелетната болка е лека или умерена до 10% и тежка при 3% от пациентите.

в. Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Данните в таблиците по-долу описват нежелани реакции, съобщени от клинични изпитвания и спонтанни съобщения. В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции			
	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Инфекции и инфестации		Сепсис Бронхит Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия ^д	Спленомегалия ^а Понижен хемоглобин ^д	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповидноклетъчна анемия с криза
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност Лекарствена свръхчувствителност ^а Реакция на присадката срещу приемателя ^б	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит ^д Повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта	Хиперурикемия Повишена пикочна киселина в кръвта	Понижена кръвна захар Псевдоподагра ^а (хондро-калциноза пирфосфат) Нарушения в обема на течностите
Психични нарушения		Безсъние		

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Нарушения на нервната система	Главоболие ^а	Замаяност Хипоестезия Парестезия		
Съдови нарушения		Хипертония Хипотония	Венооклузивна болест ^г	Аортит Синдром на нарушена капилярна пропускливост ^а
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза ^д Диспнея Кашлица ^а Орофарингеална болка ^{а, д} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^а Дихателна недостатъчност ^а Белодробен оток ^а Белодробен кръвоизлив Интерстициална белодробна болест ^а Белодробна инфилтрация ^а Хипоксия	
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^{а, д} Повръщане ^{а, д} Гадене ^а	Орална болка Констипация ^а		
Хепатобилиарни нарушения		Хепатомегалия Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аспартат аминокотрансфераза Повишена гама-глутамил трансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^а	Обрив ^а Еритема	Макулопапулозен обрив	Кожен васкулит ^а Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка ^б	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Гломерулонефрит Промяна в урината

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^a Възпаление на лигавиците ^a Пирексия	Гръдна болка ^a Болка ^a Астения ^a Неразположение ^d Периферен едем ^d	Реакция на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция от трансфузията ^d		

^a Вижте точка с (Описание на избрани нежелани реакции)

^b Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя и фатални случаи при пациенти след аlogenна костномозъчна трансплантация (вж. точка с)

^b Включва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайник, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, болка във врата

^г Наблюдавани са случаи в постмаркетингови условия при пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация или мобилизация на РВРС

^d Нежелани събития с по-висока честота на проява при пациентите на филграстим в сравнение с плацебо и свързани с последствията от основното злокачествено заболяване или цитотоксичната химиотерапия

с. Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност

В клинични проучвания и в постмаркетинговия период има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония, настъпили при първоначалното или последващо лечение. Най-общо по-чести са съобщенията след IV приложение. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно приложение, което предполага причинно-следствена връзка. При пациенти, които получат сериозна алергична реакция, приложението на филграстим трябва да се преустанови окончателно.

Белодробни нежелани реакции

В клинични проучвания и в постмаркетинговия период в отделни случаи има съобщения за нежелани лекарствени реакции от страна на белите дробове, включващи интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, завършили с дихателна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ОРДС), които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

След приложение на филграстим са съобщавани случаи на спленомегалия и руптура на слезката. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход (вж. точка 4.4).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщени са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост на гранулоцит-колониостимулиращ фактор. Те обикновено настъпват при пациенти с напреднали

злокачествени заболявания, сепсис, приемащи няколко лекарства за химиотерапия или подложени на афереза (вж. точка 4.4).

Кожен васкулит

Има съобщения за кожен васкулит при пациенти, лекувани с филграстим. Механизмът на възникване на васкулит при пациенти, приемащи филграстим, не е известен. При продължителна употреба се съобщава за кожен васкулит при 2% от пациентите с тежка хронична неутропения.

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) се наблюдава при 41% от нормалните донори, а преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкофереза се наблюдава при 35% от донорите (вж. точка 4.4).

Синдром на Sweet

Има съобщения за случаи на синдром на Sweet (остра фебрилна дерматоза) при пациенти, лекувани с филграстим.

Псевдоподагра (хондрокалциноза пирофосфат)

При пациенти с рак, лекувани с филграстим, се съобщава за псевдоподагра (хондрокалциноза пирофосфат).

Реакция на присадката срещу приемателя

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 4.4 и 5.1).

d. Педиатрична популация

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, лекувани с цитотоксична химиотерапия, което предполага, че няма свързани с възрастта разлики във фармакокинетиката на филграстим. Единствената, последователно съобщавана нежелана реакция, е мускулно-скелетна болка, което не е различно от опита в популацията от възрастни пациенти.

Няма достатъчни данни за по-нататъшна оценка на употребата на филграстим при педиатрични участници.

e. Други специални популации

Гериатрична употреба

Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността или ефективността между участници на възраст над 65 години и по-млади възрастни участници (на възраст > 18 години), получаващи цитотоксична химиотерапия, като клиничният опит не е открил разлики в отговорите между по-стари и по-млади възрастни пациенти. Няма достатъчно данни да се оцени употребата на филграстим при гериатрични участници за други одобрени показания на филграстим.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения

Има съобщения за случаи на намалена костна плътност и остеопороза при педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения, получаващи дългосрочно лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са проучени ефектите от предозирането с филграстим. След спиране на лечението с филграстим броят на циркулиращите неутрофили обикновено спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимуланти, колониостимулиращи фактори, АТС код: L03AA02

Zarzio е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Zarzio, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчаните дози. Изследванията на хемотаксичните свойства и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 - 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 - 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хемопоетичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират значимо по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значимо скъсяване на времето до неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване, изследващо използването на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва евентуално повишаване на риска за реакция на присадката срещу приемателя, на свързаната с лечението смъртност и на смъртността при прилагане на G-CSF. При друго международно ретроспективно проучване, обхващащо пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии, не е наблюдаван ефект върху риска за реакция на присадката срещу приемателя, върху свързаната с лечението смъртност и върху смъртността. Метаанализ, обхващащ проучванията с алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, осем ретроспективни проучвания и едно проучване с контрол на случаите, не е показал ефект върху риска за остра реакция на присадката срещу приемателя, хроничната реакция на присадката срещу приемателя или ранната свързана с лечението смъртност.

Относителен риск за реакция на присадката срещу приемателя и свързаната с лечението смъртност (95% ДИ) След лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Вид публикация	Период на проучването	N	Остри реакции на присадката срещу приемателя степен II - IV	Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свързаната с лечението смъртност
Метаанализ (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Анализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация в този период; при някои проучвания е използван GM-CSF

^b Анализът включва пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация в този период

Употреба на филграстим за мобилизиране на РВРС при здрави донори преди алогенна трансплантация на РВРС

При здрави донори прилагането на доза от 1 MU/kg/ден (10 µg/kg/ден) подкожно в продължение на 4 - 5 последователни дни позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg телесна маса от реципиента при повечето донори след две левкоферези.

Прилагането на филграстим при пациенти - деца или възрастни, с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво нарастване на АБН в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планираната схема на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите с инфекция с HIV, третирани с филграстим, показват ускорена HIV репликация.

Както при другите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Рандомизирани, двойно-слепи, едно- и многодозови кръстосани проучвания при 204 здрави доброволци са показали, че фармакокинетичният профил на Zarzio е сравним с този на референтния продукт след подкожно и интравенозно приложение.

Абсорбция

Единична, подкожно приложена доза 0,5 MU/kg (5 µg/kg) води до максимални серумни концентрации след t_{max} от $4,5 \pm 0,9$ часа (средна \pm CO).

Разпределение

Обемът на разпределение в кръвта е около 150 ml/kg. След подкожно приложение на препоръчаните дози серумните концентрации се задържат над 10 ng/ml за 8 - 16 часа. Съществува позитивна линейна корелация между дозата и серумните концентрации на филграстим независимо от това дали е приложен интравенозно или подкожно.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на серума ($t_{1/2}$) на филграстим е вариал от 2,7 часа (1,0 MU/kg, 10 µg/kg) до 5,7 часа (0,25 MU/kg, 2,5 µg/kg) след еднократно подкожно приложение и се удължава до съответно 8,5 - 14 часа след приложение в продължение на 7 дни. Продължителната инфузия с филграстим за период от време до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, не е показала данни за акумулиране на медикамента, а полуживотите на елиминиране са били сходни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

С филграстим са провеждани проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 1 година, разкриващи промени, които могат да се обяснят с очакваните фармакологични действия, включително повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна гранулопоеза и уголемяване на далака. Всички тези промени са обратими след прекратяване на лечението.

Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучени при плъхове и зайци. Интравенозното (80 µg/kg/ден) приложение на филграстим при зайци през периода на органогенезата е токсично за майката, като се наблюдават увеличен брой спонтанни аборти, постимплантационни загуби и понижени среден брой малки при едно раждане и фетално тегло.

Въз основа на съобщените данни относно друг продукт с филграстим, сходен с референтния продукт с филграстим, се наблюдават сравними находки в съчетание с повишени фетални малформации при 100 µg/kg/ден - токсична за майката доза, която съответства на системна експозиция, приблизително 50 - 90 пъти по-голяма от наблюдаваните при пациенти, лекувани с клиничната доза 5 µg/kg/ден. Нивото на наблюдавани нежелани ефекти за ембрио-феталната токсичност при това проучване е 10 µg/kg/ден, което съответства на системна експозиция, приблизително 3 - 5 пъти по-висока от наблюдаваните при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не се наблюдава токсичност за майката или фетуса при дози до 575 µg/kg/ден. При потомството на плъхове, на които е прилаган филграстим през перинаталния и лактационния период, се наблюдават забавяне на външната диференциация и забавен растеж (≥ 20 µg/kg/ден) и леко понижена преживяемост (100 µg/kg/ден).

Не е установен ефект на филграстим по отношение на фертилитета на мъжките или женските плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глутаминова киселина
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Zarzio не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Разреденият филграстим може да се абсорбира по стъклени или пластмасови повърхности, освен ако е разреден с разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) (вж. точка 6.6).

6.3 Срок на годност

3 години.

След разреждането: Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор в продължение на 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, потребителят е отговорен за времето и условията на съхранение преди употреба, като обикновено го съхранява не повече от 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането е било направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не повече от 25 °C) за еднократен период до 8 дни. В края на този период продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с инжекционна игла (висококачествена стомана) и предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml разтвор.

Опаковки от 1, 3, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

Случайното излагане на отрицателни температури не повлиява негативно стабилността на филграстим.

Zarzio не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация спринцовките Zarzio са предназначени за еднократна употреба.

Разреждане преди приложение (по избор)

Ако се налага, Zarzio може да се разреди с разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%).

Разреждането до крайна концентрация < 0,2 MU (2 µg/ml) не се препоръчва при никакви обстоятелства.

При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации < 1,5 MU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml.

Пример: В краен инжекционен обем от 20 ml общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20%) разтвор на човешки албумин по Европейската фармакопея.

Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), филграстим е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число поливинилхлорид, полиолефин (кополимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят служи да покрие иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zarzio 30 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Zarzio 48 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/08/495/005

EU/1/08/495/006

EU/1/08/495/007

EU/1/08/495/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 февруари 2009 г.

Дата на последно подновяване: 13 ноември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА С ПРЕДПАЗИТЕЛ ЗА ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zarzio 30 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (еквивалентни на 300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (60 MU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: глутаминова киселина, полисорбат 80, вода за инжекции и сорбитол (E420).
За допълнителна информация вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
3 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
5 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
10 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократно приложение. Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно или интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане да се използва в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zarzio 30 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА С ПРЕДПАЗИТЕЛ ЗА ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zarzio 48 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (еквивалентни на 480 микрограма) филграстим в 0,5 ml (96 MU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: глутаминова киселина, полисорбат 80, вода за инжекции и сорбитол (E420).
За допълнителна информация вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
3 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
5 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата
10 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократно приложение. Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно или интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане да се използва в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/495/005
EU/1/08/495/006
EU/1/08/495/007
EU/1/08/495/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zarzio 48 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА С ПРЕДПАЗИТЕЛ ЗА ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zarzio 30 MU/0,5 ml инжекция или инфузия

филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА С ПРЕДПАЗИТЕЛ ЗА ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zarzio 48 MU/0,5 ml инжекция или инфузия

филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Zarzio 30 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Zarzio 48 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка
филграстим (filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zarzio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zarzio
3. Как да използвате Zarzio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zarzio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zarzio и за какво се използва

Zarzio е растежен фактор за белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към групата протеини, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които естествено се произвеждат в организма, но могат да се произведат и с помощта на биотехнологии за приложение като лекарство. Zarzio действа, като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

Намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да се получи по няколко причини и прави организма по-малко способен за борба с инфекциите. Zarzio стимулира костния мозък да произвежда бързо нови бели кръвни клетки.

Zarzio може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия за подпомагане на предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след костномозъчна трансплантация за подпомагане на предотвратяването на инфекции;
- преди химиотерапия с високи дози с цел да стимулира костния мозък да произведе повече стволови клетки, които могат да бъдат взети и върнати обратно след лечението Ви. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. Тогава стволовите клетки ще се върнат в костния мозък и ще произведат кръвни клетки;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения, за подпомагане на предотвратяването на инфекции;
- при пациенти с HIV инфекция в напреднал стадий, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zarzio

Не използвайте Zarzio

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Zarzio.

Информирайте Вашия лекар, преди да започнете лечение, **ако имате:**

- остеопороза (костно заболяване);
- сърповидноклетъчна анемия, тъй като Zarzio може да причини криза на сърповидноклетъчна анемия.

Информирайте Вашия лекар незабавно по време на лечението със Zarzio, ако:

- усетите болка в горната лява част на корема (коремна болка), болка вляво под ребрата или в горната част на лявото рамо [това може да са симптоми на уголемена слезка (спленомегалия) или възможно разкъсване (руптура) на слезката],
- забележите необичайно кървене или образуване на кръвонасядания [това може да са симптоми на намаляване на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения), с намалена способност на кръвта да се съсирва],
- имате внезапни признаци на алергия, като например обрив, сърбеж или копривна треска по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като това може да са признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност).
- имате подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветена урина, или забележите, че отделяте по-малко урина от обикновено (гломерулонефрит).
- имате симптоми на възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, през който кръвта преминава от сърцето към тялото); което се съобщава в редки случаи при пациенти, болни от рак, и при здрави донори. Симптомите могат да включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на повлияване от филграстим

Ако изпитате загуба на повлияване или невъзможност за поддържане на повлияването от филграстим, Вашият лекар ще проучи причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират активността на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви проследява стриктно, вижте точка 4 от листовката.

Ако имате тежка хронична неутропения, за Вас може да има риск да развиете рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром [MDS]). Трябва да говорите с Вашия лекар за рисковете, които има за Вас да развиете ракови заболявания на кръвта и за това какви изследвания трябва да се направят. Ако развиете или е вероятно да развиете ракови заболявания на кръвта, не трябва да използвате Zarzio, освен ако Вашият лекар не Ви инструктира да го използвате.

Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, стимулиращи бели кръвни клетки.

Zarzio е един от група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Вашият медицински специалист трябва винаги да записва точния продукт, който използвате.

Други лекарства и Zarzio

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Zarzio не е изпитван при бременни или кърмачки.

Zarzio не се препоръчва по време на бременност.

Важно е да информирате Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите;
- допускате, че може да сте бременна; или
- планирате да забременеете.

Ако забременеете по време на лечението със Zarzio, моля, информирайте Вашия лекар.

Ако използвате Zarzio, трябва да спрете да кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Шофиране и работа с машини

Zarzio може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да проверите как се чувствате след прилагане на Zarzio, преди да шофирате или работите с машини.

Zarzio съдържа сорбитол

Zarzio съдържа сорбитол (E420).

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза не могат да разграждат фруктозата, която се съдържа в това лекарство, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на стомаха, коремни спазми или диария.

3. Как да използвате Zarzio

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как се прилага Zarzio и колко трябва да използвам?

Zarzio обикновено се прилага като ежедневна инжекция в тъканта точно под кожата (известна като подкожна инжекция). Той може да се прилага и като ежедневна бавно прилагана инжекция във вената (известна като интравенозна инфузия). Обичайната доза е различна в зависимост от Вашето заболяване и Вашето тегло. Вашият лекар ще Ви каже какво количество Zarzio трябва да приемате.

Пациенти с трансплантация на костен мозък след химиотерапия:

Обикновено би трябвало да получите първата доза на Zarzio най-малко 24 часа след химиотерапията си и най-малко 24 часа след трансплантацията на костен мозък.

Вие или хората, които се грижат за Вас, може да бъдете научени как се поставят подкожни инжекции, за да продължите лечението си вкъщи. Не трябва обаче да се опитвате да правите това, освен ако преди това Вашият здравен специалист не Ви е обучил по съответния начин.

Колко дълго ще трябва да приемам Zarzio?

Ще трябва да приемате Zarzio, докато броят на белите Ви кръвни клетки стане нормален. За проследяване на броя на белите кръвни клетки в организма Ви ще се правят редовни кръвни изследвания. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще трябва да приемате Zarzio.

Употреба при деца

Zarzio се използва за лечение на деца, които са на химиотерапия или които страдат от силно намален брой бели кръвни клетки (неутропения). Дозите при деца, подложени на химиотерапия, са същите като за възрастни.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Zarzio

Не увеличавайте дозата, която Ви е предписал Вашият лекар. Ако смятате, че сте инжектирали повече от необходимата доза, трябва да се свържете с Вашия лекар възможно най-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Zarzio

Ако сте пропуснали инжекция или сте инжектирали твърде малко, свържете се с Вашия лекар възможно най-бързо. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Моля, незабавно кажете на Вашия лекар по време на лечението:

- ако получите алергична реакция, включително слабост, спадане на кръвното налягане, затруднено дишане, подуване на лицето (анафилаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и задух (диспнея).
- ако имате кашлица, повишена температура или затруднено дишане (диспнея), тъй като това може да е признак на остър респираторен дистрес синдром (ОРДС).
- ако получите болка в лявата горна част на корема (коремна болка), болка в ляво под ребрата или болка в горната част на рамото, тъй като може да имате проблем със слезката [уголемяване на слезката (спленомегалия) или разкъсване на слезката].
- ако сте лекувани за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Вашият лекар може редовно да изследва урината Ви, ако получите тази нежелана реакция, или ако се открие белтък в урината (протеинурия).
- ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:
 - подуване или подпухналост, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота и общо чувство на умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо.Това може да са симптоми на заболяване, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост”, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и се нуждае от спешна медицинска помощ.
- ако имате комбинация от някои от следните симптоми:

- висока температура или треперене, или усещане за много студено, ускорена сърдечна честота, объркване или дезориентация, задух, екстремна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа.

Това може да са симптоми на състояние, наречено „сепсис“ (известно още като „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор в цялото тяло, която може да бъде животозастрашаваща и се нуждае от спешна медицинска помощ.

- ако получите увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). При пациенти, които са получавали филграстим, е наблюдавано увреждане на бъбреците. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате подуване на лицето и глезените, кръв в урината или кафяво оцветена урина, или забележите, че отделяте по-малко урина от обикновено.

Честа нежелана реакция от употребата на филграстим е болка в мускулите или костите (мускулно-скелетна болка), която може да се облекчи чрез вземане на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на процедура по трансплантация на стволови клетки или костен мозък, може да се получи реакция на присадката срещу приемателя, което представлява реакция на клетките на донора срещу пациента, приемащ трансплантата; признаците и симптомите включват обрив по дланите на ръцете или по ходилата на краката, както и рани и язвички в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите Ви. Много често срещано при здрави донори на стволови клетки е увеличението на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и намаляването на тромбоцитите, което понижава способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения), като тези показатели ще бъдат наблюдавани от Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намаляване броя на тромбоцитите, което понижава способността за съсирване на кръвта (тромбоцитопения)
- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- главоболие
- диария
- повръщане
- гадене
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- уморяемост (умора)
- болзненост и подуване на лигавицата на храносмилателната система (възпаление на лигавицата)
- треска (пирексия)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- възпаление на белите дробове (бронхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на уринарния тракт
- намален апетит
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- намалено чувство на чувствителност, особено при кожата (хипоестезия)
- мравучкане или изтръпване на ръцете или ходилата (парестезия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кръвене от носа (епистаксис)
- запек
- орална болка
- уголемяване на черния дроб (хепатомегалия)

- обрив
- зачервяване на кожата (еритема)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дизурия)
- болка в гръдния кош
- болка
- обща слабост (астения)
- общо чувство за дискомфорт (неразположение)
- подуване на китките на ръцете и ходилата на краката (периферен едем)
- повишаване на определени ензими в кръвта
- промени в химичните показатели на кръвта
- реакция, свързана с трансфузията (преливането)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантиран костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- повишени нива на пикочна киселина в кръвта, които могат да причинят подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките вени в черния дроб (венооклузивна болест)
- белите дробове, които не функционират, както трябва, причинявайки невъзможност за дишане (дихателна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен оток)
- възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест)
- аномалии, открити при рентгенова снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кървене от белия дроб (белодробен кръвоизлив)
- липса на абсорбция на кислород в белия дроб (хипоксия)
- неравен кожен обрив (макулопапулозен обрив)
- заболяване, което прави костите по-малко плътни, по-слаби, по-крехки и склонни към счупване (остеопороза)
- реакция на мястото на инжекцията

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- тежка болка в костите, гръдния кош, червата или ставите (сърповидноклетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и оток на ставите, подобни на подагра (псевдоподагра)
- промяна в начина, по който организмът регулира течностите в тялото, което може да доведе до подпухналост (нарушения в обема на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- тъмновиолетови на цвят, надигнати, болезнени рани по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура (синдром на Sweet)
- влошаване на ревматоиден артрит
- необичайна промяна в урината
- намалена костна плътност
- възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за**

съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zarzio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на спринцовката след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Случайното замразяване няма да навреди на Zarzio.

Спринцовката може да се извади от хладилника и да се остави на стайна температура за еднократен период от максимум 8 дни (но при не повече от 25 °C). В края на този период продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна в цвета, помътняване или частици, то трябва да бъде бистра, безцветна до леко жълтеникава течност.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zarzio

- Активно вещество: филграстим.
Zarzio 30 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка: Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 MU филграстим в 0,5 ml, съответстващо на 60 MU/ml.
Zarzio 48 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка: Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 MU филграстим в 0,5 ml, съответстващо на 96 MU/ml.
- Други съставки: глутаминова киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Zarzio и какво съдържа опаковката

Zarzio представлява бистър, безцветен до леко жълтеникав инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Zarzio се предлага в опаковки от 1, 3, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки с инжекционни игли и предпазител за иглата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

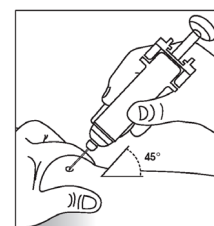
Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за самоинжектиране

Този раздел съдържа информация как сами да си поставите инжекция Zarzio. **Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция, преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра.** Zarzio се предлага с предпазител на иглата. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да го използвате сами. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля, поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

1. Измийте ръцете си.
2. Извадете една спринцовка от опаковката и свалете предпазната капачка от инжекционната игла. Спринцовките са градуирани с изпъкнали релефни пръстени, за да има възможност за частична употреба, ако е необходимо. Всеки градуиращ пръстен отговаря на обем от 0,1 ml. Ако се налага частична употреба на спринцовката, отстранете излишния разтвор преди инжектиране.
3. Почистете кожата на мястото на инжектиране, като използвате тампон, напоен със спирт.
4. Направете гънка на кожата, като захванете кожата между палеца и показалеца си.
5. Вкарайте иглата в кожната гънка с бързо, рязко движение. Инжектирайте разтвора Zarzio, както Ви е показал Вашият лекар. Ако не сте сигурни, проверете при Вашия лекар или фармацевт.
6. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото, като задържате през цялото време кожната гънка. Не отпускате буталото!
7. След инжектиране на течността извадете иглата, като не отпускате буталото, и отпуснете кожата.
8. Отпуснете буталото. Предпазителят на иглата бързо ще покрие иглата.
9. Изхвърлете неизползваните продукти или отпадъчните материали. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.



Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. Случайното излагане на Zarzio на отрицателни температури не повлиява негативно стабилността му.

Zarzio не съдържа консерванти: Поради потенциалната опасност от микробна контаминация спринцовките Zarzio са предназначени за еднократна употреба.

Разреждане преди приложение (по избор)

Ако се налага, Zarzio може да се разреди с разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). Zarzio не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид.

Разреждането до крайна концентрация < 0,2 MU (2 µg/ml) не се препоръчва при никакви обстоятелства.

При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации < 1,5 MU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml.

Пример: В краен инжекционен обем от 20 ml общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20%) разтвор на човешки албумин по Европейската фармакопея.

Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), филграстим е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число поливинилхлорид, полиолефин (кополимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждането: Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор в продължение на 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, потребителят е отговорен за времето и условията на съхранение преди употреба, като обикновено го съхранява не повече от 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането е било направено при контролирани и валидирани асептични условия.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителът служи да покрие иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителът ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.