

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zarzio 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

Zarzio 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zarzio 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 60 milioni di unità (MU) (equivalenti a 600 microgrammi [μg] di filgrastim*.

Ogni siringa preriempita contiene 30 MU (equivalenti a 300 μg) di filgrastim in 0,5 mL.

Zarzio 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 96 milioni di unità (MU) (equivalenti a 960 microgrammi [μg] di filgrastim*.

Ogni siringa preriempita contiene 48 MU (equivalenti a 480 μg) di filgrastim in 0,5 mL.

* fattore ricombinante umano metioninico stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) prodotto in *E. coli* con tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita (iniezione o infusione)

Soluzione limpida, da incolore a colore giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia severa prolungata.

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini sottoposti a chemioterapia citotossica.

- Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).
- Nei pazienti, bambini o adulti, con severa neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ e una storia di infezioni severe o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine di filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni.
- Trattamento della neutropenia persistente (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/\text{L}$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni per il trattamento della neutropenia siano inadeguate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con filgrastim deve essere effettuata unicamente in collaborazione con un centro oncologico con esperienza nel trattamento con il G-CSF e in campo ematologico, e che disponga delle attrezzature diagnostiche necessarie. Le procedure di mobilizzazione e aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro di oncologia-ematologia con esperienza accettabile nel campo e presso il quale possa essere correttamente effettuato il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche.

Chemioterapia citotossica standard

Posologia

La dose raccomandata di filgrastim è di 0,5 MU/kg/die (5 µg/kg/die). La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Nelle sperimentazioni cliniche randomizzate è stata utilizzata una dose sottocutanea di 230 µg/m²/die (4,0 -8,4 µg/kg/die).

La somministrazione giornaliera di filgrastim deve proseguire fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemia linfoide, la durata del trattamento richiesta per soddisfare tali criteri può raggiungere 14 giorni. Dopo il trattamento di induzione e consolidamento nella leucemia mieloide acuta (LMA), la durata del trattamento può essere considerevolmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica utilizzata.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, si osserva tipicamente un aumento transitorio della conta dei neutrofili 1 - 2 giorni dopo l'inizio della terapia con filgrastim. Tuttavia, per ottenere una risposta terapeutica prolungata, il trattamento con filgrastim deve proseguire fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata ad un livello normale. Si sconsiglia l'interruzione prematura della terapia con filgrastim prima del raggiungimento dell'atteso nadir dei neutrofili.

Modo di somministrazione

Filgrastim può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o tramite infusione endovenosa quotidiana diluita in soluzione di glucosio al 5% e somministrata in 30 minuti (vedere paragrafo 6.6). Nella maggior parte dei casi è preferibile la via sottocutanea. Esistono evidenze ottenute da uno studio con somministrazione di dosi singole che l'uso endovenoso possa ridurre la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di tale dato per la somministrazione di dosi multiple non è nota. La scelta della via di somministrazione deve essere basata sulle condizioni cliniche del singolo paziente.

In pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Posologia

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 1,0 MU/kg/die (10 µg/kg/die). La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica e almeno 24 ore dopo l'infusione di midollo osseo.

Una volta superato il nadir dei neutrofili, la dose giornaliera di filgrastim deve essere titolata in base alla risposta dei neutrofili come riportato di seguito:

Conta dei neutrofili	Aggiustamento posologico per filgrastim
> $1,0 \times 10^9/L$ per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU/kg/die (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$)
Quindi, se l'ANC rimane > $1,0 \times 10^9/L$ per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere filgrastim
Se l'ANC scende a valori < $1,0 \times 10^9/L$ durante il trattamento, la dose di filgrastim deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti	
ANC = conta assoluta dei neutrofili (absolute neutrophil count)	

Modo di somministrazione

Filgrastim può essere somministrato tramite infusione endovenosa in 30 minuti o in 24 ore o tramite infusione sottocutanea continua in 24 ore. Filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Per la mobilizzazione delle PBPC nei pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto di PBPC autologhe

Posologia

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, quando usato da solo, è di 1,0 MU/kg/die (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$) per 5 - 7 giorni consecutivi. Programmazione delle leucaferesi: spesso sono sufficienti 1 o 2 leucaferesi nei giorni 5 e 6. In altri casi possono essere necessarie ulteriori leucaferesi. La somministrazione di filgrastim deve essere proseguita fino all'ultima leucaferesi.

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU/kg/die (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$), dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata a un livello normale. La leucaferesi deve essere effettuata nel periodo in cui l'ANC aumenta da < $0,5 \times 10^9/L$ a > $5,0 \times 10^9/L$. Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia estensiva, un'unica leucaferesi è spesso sufficiente. In altri casi sono raccomandate ulteriori leucaferesi.

Modo di somministrazione

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando utilizzato da solo:

Filgrastim può essere somministrato tramite infusione sottocutanea continua in 24 ore o tramite iniezione sottocutanea. Per le infusioni, filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva:
Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto di PBPC allogeniche

Posologia

Per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani, filgrastim deve essere somministrato a dosi di 1,0 MU/kg/die (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$) per 4 - 5 giorni consecutivi. La leucaferesi deve iniziare il giorno 5 e proseguire, se necessario, fino al giorno 6, in modo da ottenere 4×10^6 cellule CD34⁺/kg di peso corporeo del ricevente.

Modo di somministrazione

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

In pazienti con neutropenia cronica severa (NCS)

Posologia

Neutropenia congenita:

La dose iniziale raccomandata è di 1,2 MU/kg/die (12 µg/kg/die) in dose singola o in dosi frazionate.

Neutropenia idiopatica o ciclica:

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU/kg/die (5 µg/kg/die) in dose singola o in dosi frazionate.

Aggiustamento posologico:

Filgrastim deve essere somministrato giornalmente tramite iniezione sottocutanea fino a quando la conta dei neutrofili non abbia raggiunto e possa essere mantenuta a valori superiori a $1,5 \times 10^9/L$. Quando si è ottenuta la risposta, deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere tale livello. Per mantenere una conta dei neutrofili adeguata è necessaria una somministrazione giornaliera a lungo termine. Dopo 1 - 2 settimane di terapia, la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata in base alla risposta del paziente. Successivamente, la dose può essere modificata individualmente ogni 1 - 2 settimane per mantenere una conta dei neutrofili media compresa tra $1,5 \times 10^9/L$ e $10 \times 10^9/L$. Nei pazienti con infezioni severe può essere preso in considerazione uno schema più rapido di incremento progressivo della dose. Nelle sperimentazioni cliniche, il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi $\leq 24 \mu\text{g/kg/die}$. La sicurezza a lungo termine della somministrazione di filgrastim a dosi superiori a $24 \mu\text{g/kg/die}$ nei pazienti con NCS non è stata dimostrata.

Modo di somministrazione

Neutropenia congenita, idiopatica o ciclica: filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

In pazienti con infezione da HIV

Posologia

Per la reversione della neutropenia:

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 0,1 MU/kg/die (1 µg/kg/die), con titolazione fino a un massimo di 0,4 MU/kg/die (4 µg/kg/die) fino a quando non sia stata raggiunta e possa essere mantenuta una conta dei neutrofili normale ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/L$). Negli studi clinici, $> 90\%$ dei pazienti ha risposto a queste dosi, ottenendo la reversione della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

In un piccolo numero di pazienti ($< 10\%$) sono state necessarie dosi fino a 1,0 MU/kg/die (10 µg/kg/die) per ottenere la reversione della neutropenia.

Per il mantenimento di una conta dei neutrofili normale:

Quando si è ottenuta la reversione della neutropenia, deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere una conta dei neutrofili normale. Si consiglia un aggiustamento posologico iniziale con somministrazione a giorni alterni di 30 MU/die (300 µg/die). Possono essere necessari ulteriori aggiustamenti posologici, a seconda dell'ANC del paziente, al fine di mantenere la conta dei neutrofili a valori $> 2,0 \times 10^9/L$. Negli studi clinici sono state necessarie dosi di 30 MU/die (300 µg/die) da 1 - 7 giorni alla settimana per mantenere l'ANC $> 2,0 \times 10^9/L$, con una frequenza mediana di somministrazione di 3 giorni alla settimana. Può essere necessaria una somministrazione a lungo termine per mantenere l'ANC $> 2,0 \times 10^9/L$.

Modo di somministrazione

Reversione della neutropenia o mantenimento della conta dei neutrofili normale: filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Anziani

Gli studi clinici condotti con filgrastim hanno incluso solo un piccolo numero di pazienti anziani. Tuttavia, non sono stati effettuati studi particolari in questo gruppo e pertanto non possono essere formulate raccomandazioni specifiche sulla dose.

Compromissione renale

Gli studi condotti con filgrastim nei pazienti con severa compromissione renale o epatica dimostrano che il suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico è simile a quello osservato nei soggetti sani. In questi casi non è necessario alcun aggiustamento posologico.

Utilizzo pediatrico in NCS e patologie maligne

Il 65% dei pazienti inclusi nel programma di studio NCS aveva un'età inferiore a 18 anni. L'efficacia del trattamento è stata evidente in questa fascia di età, comprendente soprattutto pazienti con neutropenia congenita. Non sono state osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati a causa di NCS.

I dati ottenuti negli studi clinici con pazienti pediatrici indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini sottoposti a chemioterapia citotossica. Le raccomandazioni posologiche nei pazienti pediatrici sono identiche alle raccomandazioni valide per gli adulti sottoposti a chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF), il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Avvertenze speciali e precauzioni per le indicazioni

Ipersensibilità

Reazioni da ipersensibilità, comprese le reazioni anafilattiche, sono state segnalate in pazienti trattati con filgrastim, in occasione del trattamento iniziale o di trattamenti successivi. Interrompere Zarzio definitivamente nei pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare Zarzio ai pazienti con precedenti di ipersensibilità a filgrastim o a pegfilgrastim.

Effetti avversi polmonari

In seguito a somministrazione di G-CSF sono stati descritti effetti avversi a carico dei polmoni, in particolare malattia polmonare interstiziale. I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o polmonite possono essere a maggior rischio. La comparsa di segni polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione a segni radiologici di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare possono essere segni preliminari della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). In questi casi, la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta e deve essere avviato un trattamento adeguato.

Glomerulonefrite

Nei pazienti che ricevono filgrastim o pegfilgrastim sono stati segnalati casi di glomerulonefrite. In genere, gli eventi glomerulonefritici si sono risolti dopo la riduzione della dose o la sospensione di filgrastim o pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio tramite analisi delle urine.

Sindrome da perdita capillare

La sindrome da perdita capillare, che può essere pericolosa per la vita se il trattamento viene ritardato, è stata riportata a seguito di somministrazione di fattori stimolanti le colonie granulocitarie, ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano sintomi della sindrome da perdita capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura splenica

Dopo la somministrazione di filgrastim, nei pazienti e nei donatori normali sono stati osservati casi generalmente asintomatici di splenomegalia e casi di rottura splenica. Alcuni casi di rottura splenica sono stati fatali. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). La diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che presentino dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla. È stato osservato che le riduzioni della dose di filgrastim hanno rallentato o arrestato la progressione dell'ingrossamento della milza nei pazienti affetti da neutropenia cronica severa e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

Proliferazione di cellule maligne

Il G-CSF può favorire la proliferazione di cellule mieloidi *in vitro* ed effetti simili possono essere osservati su alcune cellule non mieloidi *in vitro*.

Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim ai pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica non sono state stabilite. L'uso di filgrastim non è indicato in tali situazioni. Particolare attenzione deve essere posta nella diagnosi differenziale tra trasformazione blastica nella leucemia mieloide cronica e LMA.

Leucemia mieloide acuta

A causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia, nei pazienti con LMA secondaria filgrastim deve essere somministrato con cautela. La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim nei pazienti di età < 55 anni con LMA *de novo* e citogenetica favorevole [t(8;21), t(15;17) e inv(16)] non sono state dimostrate.

Trombocitopenia

La trombocitopenia è stata segnalata nei pazienti che ricevono filgrastim. La conta piastrinica deve essere controllata frequentemente, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. L'interruzione temporanea del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim devono essere prese in considerazione nei pazienti con neutropenia cronica severa che sviluppano trombocitopenia (conta piastrinica < $100 \times 10^9/L$).

Leucocitosi

In meno del 5% dei pazienti affetti da cancro trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MU/kg/die (3 µg/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a $100 \times 10^9/L$.

Non sono stati osservati effetti indesiderati direttamente attribuibili a un tale grado di leucocitosi. Tuttavia, in considerazione dei potenziali rischi associati a una leucocitosi severa, durante la terapia con filgrastim devono essere effettuati controlli a intervalli regolari della conta leucocitaria. Il trattamento con filgrastim deve essere interrotto immediatamente se la conta leucocitaria supera il valore di $50 \times 10^9/L$ dopo il nadir atteso. Quando somministrato per la mobilizzazione delle PBPC, il trattamento con filgrastim deve essere interrotto o il dosaggio deve essere ridotto se la conta leucocitaria raggiunge valori $> 70 \times 10^9/L$.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine terapeutiche, esiste un rischio di immunogenicità. Il tasso di produzione di anticorpi nei confronti di filgrastim è generalmente basso. Come con tutti i farmaci biologici è prevista la formazione di anticorpi leganti, che tuttavia al momento non sono stati associati a un'attività neutralizzante.

Avvertenze speciali e precauzioni associate a co-morbosità

Precauzioni speciali per tratto falciforme e anemia a cellule falciformi

Nei pazienti con tratto falciforme o anemia a cellule falciformi, con l'uso di filgrastim sono state descritte crisi falcemiche, in alcuni casi letali. Nei pazienti con tratto falciforme o anemia a cellule falciformi i medici devono usare cautela nel prescrivere filgrastim.

Osteoporosi

Il monitoraggio della densità ossea può essere indicato nei pazienti con osteoporosi sottostante sottoposti a terapia continua con filgrastim per più di 6 mesi.

Precauzioni speciali nei pazienti oncologici

Filgrastim non deve essere utilizzato per aumentare la dose della chemioterapia citotossica oltre il regime di dose standard.

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

Deve essere prestata particolare attenzione nel trattamento dei pazienti con chemioterapia ad alte dosi, perché una risposta tumorale più favorevole non è stata dimostrata e perché la somministrazione di chemioterapici ad alte dosi può aumentare gli effetti tossici, compresi gli effetti cardiaci, polmonari, neurologici e dermatologici (fare riferimento alle informazioni prescrittive degli specifici agenti chemioterapici utilizzati).

Effetto della chemioterapia su eritrociti e trombociti

Il trattamento con solo filgrastim non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia in seguito alla chemioterapia mielosoppressiva. A seguito della possibilità di ricevere dosi più alte di chemioterapia (ad es. dosi piene secondo lo schema posologico previsto), il paziente può essere esposto a un rischio maggiore di trombocitopenia e anemia. Si raccomandano pertanto controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere prestata durante la somministrazione, sia in monoterapia sia in associazione, di agenti chemioterapici che notoriamente inducono trombocitopenia severa.

È stato dimostrato che l'impiego delle PBPC mobilizzate con filgrastim riduce la gravità e la durata della trombocitopenia in seguito a chemioterapia mielosoppressiva o mieloablativa.

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con carcinoma mammario e polmonare

Nello studio osservazionale post-marketing, l'insorgenza di sindrome mielodisplastica (MDS) e di leucemia mieloide acuta (LMA) è risultata associata all'uso di pegfilgrastim, un medicinale G-CSF alternativo, abbinato alla chemioterapia e/o alla radioterapia in pazienti con carcinoma mammario o polmonare. Non è stata osservata un'associazione simile tra filgrastim e la MDS/LMA. Ciononostante, i pazienti con carcinoma mammario o polmonare devono essere monitorati per i segni e sintomi di MDS/LMA.

Altre precauzioni speciali

Non è stato studiato l'effetto di filgrastim nei pazienti con riduzione significativa dei progenitori mieloidi. Per aumentare la conta dei neutrofilii, filgrastim agisce principalmente sui precursori neutrofilii. Pertanto, nei pazienti con numero ridotto di precursori (ad es., pazienti trattati con radioterapia o chemioterapia estensiva o pazienti con infiltrazione tumorale del midollo osseo), la risposta dei neutrofilii può essere ridotta.

Nei pazienti trattati con dosi elevate di chemioterapia seguita da trapianto sono stati osservati occasionalmente disturbi vascolari, comprendenti la malattia veno-occlusiva e disturbi del volume idrico.

Nei pazienti trattati con il G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) e decessi (vedere paragrafo 4.8 e 5.1).

L'aumento dell'attività emopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato a referti anomali transitori nelle scansioni ossee. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione quando si interpretano i referti di immagini ossee.

È stata segnalata aortite in seguito a somministrazione di G-CSF in soggetti sani e in pazienti oncologici. Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'infiammazione (per es., proteina C-reattiva e conta dei leucociti). Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata (TC) e si è generalmente risolta dopo l'interruzione del G-CSF. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Precauzioni particolari nei pazienti sottoposti a mobilitazione delle PBPC

Mobilizzazione

Non vi sono studi comparativi prospettici randomizzati riguardo ai due metodi di mobilizzazione raccomandati (solo filgrastim o filgrastim associato a chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra i singoli pazienti e tra i metodi di determinazione in laboratorio delle cellule CD34⁺ rende difficile il confronto diretto tra studi differenti. È pertanto difficile consigliare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve tener conto degli obiettivi generali del trattamento in ogni singolo paziente.

Esposizione progressiva ad agenti citotossici

Nei pazienti estensivamente pretrattati con terapia mielosoppressiva, è possibile che la mobilizzazione di PBPC non sia sufficiente a ottenere il numero minimo raccomandato di cellule ($\geq 2,0 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg) o che l'accelerazione del recupero piastrinico sia meno marcata.

Alcuni agenti citotossici mostrano una tossicità particolare sulle cellule progenitrici emopoietiche e possono contrastarne la mobilizzazione. Sostanze quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrate per un periodo prolungato prima della mobilizzazione di cellule progenitrici, possono ridurre il numero di cellule raccolte. Comunque, la somministrazione di melfalan, carboplatino o BCNU in associazione a filgrastim si è dimostrata efficace nella mobilizzazione delle cellule progenitrici. Qualora sia previsto un trapianto di PBPC, è opportuno programmare la mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento previsto per il paziente. Occorre prestare particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della

somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se la raccolta cellulare è inadeguata secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non richiedano l'impiego di cellule progenitrici.

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

Nella valutazione quantitativa delle cellule progenitrici ottenute nei pazienti trattati con filgrastim deve essere prestata particolare attenzione al metodo di conta. I risultati della conta delle cellule CD34⁺ mediante citometria a flusso variano a seconda della metodologia utilizzata; i numeri ricavati da studi condotti in altri laboratori devono essere interpretati con cautela.

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34⁺ reinfuse e la velocità di recupero delle piastrine dopo chemioterapia ad alte dosi indica una relazione complessa, ma costante.

La raccomandazione di raccogliere un numero minimo $\geq 2,0 \times 10^6$ di cellule CD34⁺/kg si basa sulle esperienze pubblicate, che indicano che in tal modo il recupero ematologico è adeguato. Quantità superiori a questa appaiono correlate a un recupero più rapido, quantità inferiori a un recupero più lento.

Precauzioni speciali nei donatori sani sottoposti alla mobilizzazione delle PBPC

La mobilizzazione delle PBPC non comporta un beneficio clinico diretto nei donatori sani e deve essere presa in considerazione soltanto con l'obiettivo di un trapianto di cellule staminali allogeniche.

La mobilizzazione delle PBPC deve essere presa in considerazione solo nei donatori che soddisfino i normali criteri di eleggibilità, clinici e di laboratorio, per la donazione di cellule staminali, prestando particolare attenzione ai parametri ematologici e alla presenza di malattie infettive.

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim non sono state valutate in donatori sani di età < 16 anni o > 60 anni.

Nel 35% dei soggetti studiati è stata riscontrata una trombocitopenia transitoria (piastrine < $100 \times 10^9/L$) dopo somministrazione di filgrastim e leucaferesi. Tra questi, sono stati descritti due casi con piastrine < $50 \times 10^9/L$ attribuiti alla procedura di leucaferesi.

Se fosse richiesta più di una leucaferesi, i donatori con piastrine < $100 \times 10^9/L$ prima della leucaferesi devono essere controllati con particolare attenzione; in generale, l'aferesi non deve essere effettuata se il numero di piastrine è < $75 \times 10^9/L$.

Non deve essere effettuata la leucaferesi nei donatori in terapia con anticoagulanti o che presentino alterazioni note dell'emostasi.

I donatori che ricevono il G-CSF per la mobilizzazione delle PBPC devono essere controllati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

Precauzioni speciali nei riceventi di PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra le PBPC allogeniche e il ricevente possono essere associate a un aumento del rischio di GvHD acuta e cronica, in confronto al trapianto di midollo osseo.

Precauzioni speciali nei pazienti con NCS

Filgrastim non deve essere somministrato ai pazienti affetti da NCS che sviluppano una leucemia o presentano evidenza di evoluzione leucemica

Emocromo

Possono verificarsi altre alterazioni del quadro ematologico, tra cui anemia e incrementi transitori dei progenitori mieloidi, che richiedono un attento monitoraggio dell'emocromo.

Trasformazione in leucemia o in sindrome mielodisplastica

Particolare attenzione deve essere prestata alla diagnosi differenziale tra NCS e altre patologie ematologiche quali anemia aplastica, mielodisplasia e leucemia mieloide. Prima dell'inizio del trattamento devono essere effettuati un emocromo completo con conta differenziale e conta piastrinica, nonché una valutazione della morfologia del midollo osseo e un cariotipo.

In un numero esiguo (circa il 3%) di pazienti con NCS trattati con filgrastim in sperimentazioni cliniche sono state osservate sindromi mielodisplastiche (SMD) o leucemia. Tale evenienza è stata osservata solo nei pazienti con neutropenia congenita. Le SMD e le leucemie sono complicanze naturali della malattia e non sono da porsi con certezza in relazione al trattamento con filgrastim. In circa il 12% dei pazienti con citogenetica nella norma al basale sono state successivamente riscontrate anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute analisi di routine. Attualmente non è noto se il trattamento a lungo termine dei pazienti con NCS possa predisporre i pazienti ad anomalie citogenetiche, a SMD o a una trasformazione leucemica. In questi pazienti si raccomandano analisi morfologiche e citogenetiche del midollo osseo a intervalli regolari (approssimativamente ogni 12 mesi).

Altre precauzioni speciali

Le cause di neutropenia transitoria, come le infezioni virali, devono essere escluse.

L'ematuria è stata comune e in un numero esiguo di pazienti si è verificata proteinuria. L'esame delle urine deve essere effettuato a intervalli regolari allo scopo di rilevare tali eventi.

La sicurezza e l'efficacia nei neonati e nei pazienti con neutropenia autoimmune non sono state dimostrate.

Precauzioni speciali nei pazienti con infezione da HIV

Emocromo

La conta assoluta dei neutrofili (ANC) deve essere controllata frequentemente, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di determinare quotidianamente l'ANC durante i primi 2 - 3 giorni di somministrazione di filgrastim. Successivamente, si consiglia di determinare l'ANC almeno due volte alla settimana durante le prime 2 settimane e, successivamente, una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. In caso di somministrazione intermittente di 30 MU/die (300 µg/die) di filgrastim si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo dell'ANC. Per determinare il valore minimo o nadir dell'ANC di un paziente, si raccomanda di prelevare i campioni di sangue destinati alla determinazione dell'ANC immediatamente prima della somministrazione prevista di filgrastim.

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

Il trattamento con filgrastim non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia in seguito a terapia mielosoppressiva. Poiché, con l'impiego di filgrastim, è possibile somministrare dosi maggiori o un numero maggiore di agenti mielosoppressivi, il paziente può andare incontro a un rischio aumentato di trombocitopenia o anemia. Si raccomanda un monitoraggio regolare dell'ematocrito (vedere sopra).

Infezioni e neoplasie maligne causa di mielosoppressione

Una neutropenia può essere dovuta all'infiltrazione midollare da infezioni opportunistiche, come *Mycobacterium avium* complex, o a neoplasie maligne, come i linfomi. Nei pazienti con infezioni o neoplasie maligne note infiltranti il midollo osseo occorre prendere in considerazione un adeguato trattamento della malattia di base in aggiunta alla somministrazione di filgrastim per il trattamento della neutropenia. Non sono stati definitivamente dimostrati gli effetti di filgrastim sulla neutropenia dovuta a infezioni o neoplasie maligne infiltranti il midollo osseo.

Eccipienti

Zarzio contiene sorbitolo (E420). Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.

Nei bambini con meno di 2 anni di età può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti a meno che il bisogno clinico sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili.

Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim somministrato lo stesso giorno della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dal momento che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, l'uso di filgrastim non è consigliato nel periodo compreso tra le 24 ore precedenti e le 24 ore successive alla chemioterapia. Dati preliminari ottenuti in un piccolo numero di pazienti trattati congiuntamente con filgrastim e 5-fluorouracile indicano che la neutropenia può peggiorare.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita emopoietici e citochine non sono state ancora studiate nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

Poiché il litio favorisce il rilascio dei granulociti neutrofili, è probabile che potenzi l'effetto di filgrastim. Sebbene questa interazione non sia stata studiata formalmente, non vi è evidenza che sia nociva.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Nel coniglio è stato osservato un aumento dell'incidenza della perdita di embrioni a livelli di esposizione molto più alti di quelli osservati in clinica, e in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). In letteratura sono descritti casi nei quali è stata dimostrata la diffusione placentare di filgrastim in donne in gravidanza.

Zarzio non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se filgrastim/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Zarzio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Filgrastim non ha avuto effetti sulle prestazioni riproduttive o sulla fertilità nei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Filgrastim può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Può presentarsi capogiro a seguito della somministrazione di filgrastim (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le più gravi reazioni avverse che si possono verificare durante il trattamento con filgrastim includono: reazione anafilattica, gravi eventi avversi polmonari (incluse polmonite interstiziale e ARDS), sindrome da perdita capillare, splenomegalia severa/rottura splenica, trasformazione in sindrome mielodisplastica o leucemia nei pazienti con NCS, GvHD nei pazienti che ricevono trasferimento allogenico di midollo osseo o trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico e crisi falcemiche nei pazienti con anemia a cellule falciformi.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono ipertensione, dolore muscoloscheletrico (che include dolore osseo, dorsalgia, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, cervicalgia), anemia, vomito e nausea. Negli studi clinici in pazienti oncologici, il dolore muscoloscheletrico era lieve o moderato nel 10% dei pazienti e severo nel 3% dei pazienti.

b. Riassunto tabellare delle reazioni avverse

I dati riportati nelle tabelle in basso descrivono le reazioni avverse riferite negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infezioni ed infestazioni		Sepsi Bronchite Infezione delle vie respiratorie superiori Infezione delle vie urinarie		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Anemia ^c	Splenomegalia ^a Emoglobina diminuita ^c	Leucocitosi ^a	Rottura splenica ^a Anemia a cellule falciformi con crisi
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità a farmaci ^a Malattia del trapianto verso l'ospite ^b	Reazione anafilattica

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto ^c Latticodeidrogenasi ematica aumentata	Iperuricemia Acido urico ematico aumentato	Glucosio ematico diminuito Pseudogotta ^a (condrocalcinosi da pirofosfato) Disturbi del volume idrico
Disturbi psichiatrici		Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Capogiro Ipoestesia Parestesia		
Patologie vascolari		Ipertensione Ipotensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Aortite Sindrome da perdita capillare ^a
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore orofaringeo ^{a, c} Epistassi	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a Edema polmonare ^a Emorragia polmonare Malattia polmonare interstiziale ^a Infiltrazione polmonare ^a Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a, e} Vomito ^{a, e} Nausea ^a	Dolore orale Stipsi ^c		
Patologie epatobiliari		Epatomegalia Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Aspartato aminotransferasi aumentata Gammaglutamil transferasi aumentata	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Eruzione cutanea ^a Eritema	Eruzione maculo-papulosa	Vasculite cutanea ^a Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscolo-scheletrico ^c	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Densità ossea ridotta Peggioramento dell'artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Glomerulonefrite Alterazione dell'urina
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza ^a Infiammazione della mucosa ^a Piressia	Dolore toracico ^a Dolore ^a Astenia ^a Malessere ^c Edema periferico ^c	Reazione in sede di iniezione	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Reazione da trasfusione		

^a Vedere paragrafo c (Descrizione di reazioni avverse selezionate)

^b Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere paragrafo c)

^c Comprende dolore osseo, dorsalgia, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, cervicalgia

^d Sono stati osservati casi nell'esperienza post-marketing in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o mobilizzazione delle PBPC

^e Eventi avversi con incidenza più elevata nei pazienti che assumono filgrastim rispetto a quelli che assumono placebo e associati con le complicanze della neoplasia maligna sottostante o di chemioterapia citotossica

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state segnalate reazioni tipo ipersensibilità comprendenti anafilassi, eruzione cutanea, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione durante il trattamento iniziale o successivo. In generale, le segnalazioni sono state più comuni dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi, i sintomi si sono ripresentati in occasione dell'impiego successivo: ciò è indicativo di una relazione causale. Nei pazienti che manifestano una grave reazione allergica, il trattamento con filgrastim deve essere definitivamente interrotto.

Eventi avversi polmonari

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, in alcuni casi sono stati descritti effetti avversi polmonari comprendenti malattia polmonare interstiziale, edema polmonare e infiltrazione polmonare, talvolta con esito di insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Splenomegalia e rottura splenica

Casi di splenomegalia e rottura splenica sono stati segnalati dopo la somministrazione di filgrastim. Alcuni casi di rottura splenica sono stati fatali (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da perdita capillare

Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati con l'utilizzo di fattori stimolanti le colonie granulocitarie. Questi sono generalmente accaduti in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che stanno assumendo più farmaci chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Vasculite cutanea

Nei pazienti trattati con filgrastim è stata segnalata vasculite cutanea. Il meccanismo della vasculite nei pazienti che assumono filgrastim non è noto. Durante l'uso a lungo termine è stata segnalata vasculite cutanea nel 2% dei pazienti con NCS.

Leucocitosi

Nel 41% dei donatori sani è stata riscontrata leucocitosi (leucociti $> 50 \times 10^9/L$) e una trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) dopo somministrazione di filgrastim e leucaferesi è stata osservata nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

Sono stati segnalati casi di sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta) in pazienti trattati con filgrastim.

Pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato)

Nei pazienti oncologici trattati con filgrastim è stata osservata pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato).

GvHD

Nei pazienti trattati con il G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

d. Popolazione pediatrica

I dati ottenuti negli studi clinici con pazienti pediatriche indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini sottoposti a chemioterapia citotossica: ciò depone per l'assenza di differenze correlate all'età nella farmacocinetica di filgrastim. L'unico evento avverso segnalato costantemente è stato il dolore muscoloscheletrico, non diverso da quanto osservato nella popolazione adulta.

Non vi sono dati sufficienti per valutare ulteriormente l'uso di filgrastim in soggetti pediatriche.

e. Altre popolazioni particolari

Uso geriatrico

Non sono state osservate differenze complessive di sicurezza o efficacia nei soggetti di età superiore a 65 anni in confronto ai soggetti adulti più giovani (> 18 anni d'età) sottoposti a chemioterapia citotossica e nell'esperienza clinica non sono state riscontrate differenze della risposta nei pazienti adulti anziani e più giovani. Non vi sono dati sufficienti per valutare l'uso di filgrastim in soggetti geriatrici per altre indicazioni approvate di filgrastim.

Pazienti pediatrici con NCS

Casi di ridotta densità ossea e osteoporosi sono stati segnalati in pazienti pediatrici con severa neutropenia cronica sottoposti a trattamento cronico con filgrastim.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di un sovradosaggio di filgrastim non sono stati dimostrati. Con l'interruzione della terapia con filgrastim si ottiene generalmente una riduzione del 50% dei neutrofili circolanti entro 1 o 2 giorni, con ritorno ai livelli normali entro 1-7 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattori stimolanti le colonie, codice ATC: L03AA02

Zarzio è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio dal midollo osseo di granulociti neutrofili funzionali. Zarzio, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), induce entro 24 ore un aumento marcato della conta dei neutrofili nel sangue periferico e un incremento meno marcato dei monociti. In alcuni pazienti affetti da NCS, filgrastim può indurre anche un lieve aumento del numero di eosinofili e basofili circolanti rispetto ai valori basali; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. Alle dosi raccomandate, l'aumento del numero di neutrofili è dose-dipendente. Come dimostrato nelle analisi condotte, i neutrofili prodotti in risposta a filgrastim mostrano proprietà chemiotattiche e fagocitarie normali o aumentate. Al termine del trattamento con filgrastim, il numero di neutrofili circolanti diminuisce approssimativamente del 50% entro 1 - 2 giorni e raggiunge livelli normali entro 1 - 7 giorni.

L'utilizzo di filgrastim nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica riduce in misura significativa l'incidenza, la gravità e la durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con filgrastim riduce in misura significativa la durata della neutropenia febbrile, l'uso di antibiotici e l'ospedalizzazione dopo chemioterapia di induzione nella leucemia mieloide acuta o terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo. In entrambi i casi, l'incidenza della febbre e delle infezioni documentate non è stata ridotta. La durata della febbre non è stata ridotta nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo.

L'impiego di filgrastim in monoterapia o dopo chemioterapia mobilita le cellule progenitrici emopoietiche nel sangue periferico. Tali PBPC autologhe possono essere prelevate e reinfuse dopo chemioterapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo.

L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico e riduce quindi la durata del rischio di complicanze emorragiche e la necessità di trasfusioni di trombociti.

I riceventi di PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido in confronto ai pazienti trattati con trapianto allogenico di midollo osseo, con conseguente riduzione significativa del tempo di recupero naturale dei trombociti.

Uno studio europeo retrospettivo, nel quale è stato analizzato l'uso del G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti con leucemie acute, ha indicato un aumento del rischio di GvHD, mortalità correlata al trattamento (TRM) e mortalità in seguito a somministrazione di G-CSF. In un altro studio retrospettivo internazionale, condotto con pazienti con leucemie mieloidi acute e croniche, non è stato osservato alcun effetto sul rischio di GvHD, TRM e mortalità. In una meta-analisi di studi sul trapianto allogenico, comprendente i risultati di nove studi prospettici randomizzati, 8 studi retrospettivi e 1 studio caso-controllo, non sono stati osservati effetti sul rischio di GvHD acuta, GvHD cronica o mortalità precoce correlata al trattamento.

Rischio relativo (IC 95%) di GvHD e TRM in seguito a trattamento con G-CSF dopo trapianto di midollo osseo					
Pubblicazione	Periodo di studio	N	GvHD acuta di grado II - IV	GvHD cronica	TRM
Meta-analisi (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Studio retrospettivo europeo (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Studio retrospettivo internazionale (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a L'analisi comprende gli studi riguardanti il trapianto di MO nel periodo in questione; in alcuni studi è stato utilizzato il GM-CSF

^b L'analisi comprende i pazienti sottoposti a trapianto di MO nel periodo in questione

Uso di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto allogenico di PBPC

Nei donatori sani, una dose di 1 MU/kg/die (10 µg/kg/die) somministrata per via sottocutanea per 4 - 5 giorni consecutivi consente di ottenere un recupero di $\geq 4 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg peso corporeo del ricevente dopo due leucaferesi nella maggior parte dei donatori.

L'utilizzo di filgrastim nei pazienti, bambini o adulti, con NCS (neutropenia congenita severa, neutropenia ciclica e neutropenia idiopatica) induce un incremento prolungato dell'ANC nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

L'utilizzo di filgrastim nei pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili ai livelli normali e consente così di somministrare il farmaco antivirale e/o mielosoppressivo secondo le modalità previste. Non esistono evidenze che la replicazione dell'HIV sia aumentata nei pazienti con infezione da HIV trattati con filgrastim.

Come avviene con altri fattori di crescita emopoietici, anche il G-CSF ha mostrato *in vitro* un effetto stimolante sulle cellule endoteliali umane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi randomizzati, in doppio cieco, a dosi singole e multiple, in crossover, condotti su 204 volontari sani, hanno dimostrato che il profilo farmacocinetico di Zarzio era paragonabile a quello del preparato di riferimento dopo somministrazione sottocutanea ed endovenosa.

Assorbimento

Una singola dose sottocutanea di 0,5 MU/kg (5 µg/kg) ha indotto concentrazioni massime nel siero dopo un t_{max} di $4,5 \pm 0,9$ ore (media \pm DS).

Distribuzione

Il volume di distribuzione nel sangue è approssimativamente di 150 mL/kg. Dopo somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche si sono mantenute a valori superiori a 10 ng/mL per 8 - 16 ore. Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione sierica di filgrastim, sia dopo somministrazione endovenosa, sia dopo somministrazione sottocutanea.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione sierica mediana ($t_{1/2}$) di filgrastim dopo dosi sottocutanee singole è stata compresa tra 2,7 ore (1,0 MU/kg, 10 µg/kg) e 5,7 ore (0,25 MU/kg, 2,5 µg/kg) ed è aumentata, dopo 7 giorni di somministrazione, fino a 8,5 - 14 ore, rispettivamente.

L'infusione continua di filgrastim per un periodo massimo di 28 giorni in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di midollo osseo autologo non ha evidenziato alcun accumulo del medicinale; le emivite di eliminazione sono state paragonabili.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Filgrastim è stato esaminato in studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di 1 anno che hanno rivelato modificazioni attribuibili alle attività farmacologiche attese, compresi gli incrementi dei leucociti, l'iperplasia mieloide del midollo osseo, la granulopoiesi extramidollare e l'ingrossamento della milza. Tutte le alterazioni sono risultate reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Gli effetti di filgrastim sullo sviluppo prenatale sono stati studiati nel ratto e nel coniglio. La somministrazione endovenosa di filgrastim (80 µg/kg/die) nei conigli durante la fase dell'organogenesi è risultata tossica per la madre e ha indotto un incremento degli aborti spontanei, perdita post-impianto e una diminuzione della grandezza media della figliata viva e del peso fetale.

Sulla base dei dati riportati per un altro prodotto filgrastim, simile al prodotto di riferimento, sono stati osservati risultati simili con l'aggiunta di un incremento delle malformazioni fetali osservato alla dose di 100 µg/kg/die, una dose tossica per le madri corrispondente a un'esposizione sistemica pari a circa 50-90 volte le esposizioni osservate nei pazienti trattati con la dose clinica di 5 µg/kg/die. Il livello di osservazione degli effetti avversi per la tossicità embriofetale in questo studio è stato pari a 10 µg/kg/die, corrispondente a un'esposizione sistemica pari a circa 3-5 volte le esposizioni osservate nei pazienti trattati con la dose clinica.

Nelle ratte gravide, non è stata osservata tossicità materna o fetale a dosi fino a 575 µg/kg/die. La somministrazione di filgrastim alla prole delle ratte durante i periodi perinatale e di allattamento ha mostrato un ritardo della differenziazione esterna e un ritardo della crescita (≥ 20 µg/kg/die) e un tasso di sopravvivenza leggermente ridotto (100 µg/kg/die).

Non sono stati osservati effetti di filgrastim sulla fertilità dei ratti maschi o femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido glutammico
Sorbitolo (E420)

Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Zarzio non deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Filgrastim diluito può essere assorbito dal vetro e dai materiali plastici, a meno che non sia diluito con soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) (vedere paragrafo 6.6).

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo diluizione: la stabilità chimica e fisica in-use della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, l'utente è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 24 ore a temperatura compresa tra 2°C - 8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Entro il suo periodo di validità e per l'impiego ambulatoriale, il paziente può rimuovere il prodotto dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non al di sopra di 25 °C) per una sola volta e fino a 8 giorni. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I) con ago per iniezione (acciaio inossidabile) e dispositivo di sicurezza per l'ago, contenente 0,5 mL di soluzione.

Confezioni da 1, 3, 5 o 10 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere ispezionata a vista prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide e prive di particelle.

L'esposizione accidentale a temperatura di congelatore non ha effetti negativi sulla stabilità di filgrastim.

Zarzio non contiene conservanti. A causa del rischio di contaminazione batterica, le siringhe di Zarzio sono esclusivamente monouso.

Diluizione prima della somministrazione (facoltativa)

Se necessario, Zarzio può essere diluito in soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%).

Si sconsiglia la diluizione a concentrazioni finali < 0,2 MU/mL (2 µg/mL).

Nei pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni < 1,5 MU/mL (15 µg/mL) deve essere aggiunta albumina sierica umana (HSA) a una concentrazione finale di 2 mg/mL.

Esempio: per un volume finale di 20 mL, le dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 µg) devono essere addizionate di 0,2 mL di soluzione di albumina sierica umana Ph. Eur 200 mg/mL (20%).

Diluito con soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%), filgrastim è compatibile con il vetro e con diversi materiali plastici quali polivinilcloruro, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere lentamente e in maniera uniforme sullo stantuffo fino al rilascio dell'intera dose e fino a quando lo stantuffo non può essere premuto ulteriormente. Allontanare la siringa dal paziente continuando a premere sullo stantuffo. Il dispositivo di sicurezza ricopre l'ago non appena lo stantuffo viene rilasciato.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zarzio 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

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 soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 febbraio 2009

Data del rinnovo più recente: 13 novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO – SIRINGA PRERIEMPITA CON DISPOSITIVO DI SICUREZZA PER L'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zarzio 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità (equivalenti a 300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 mL (60 MU/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido glutammico, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili e sorbitolo (E420). Per ulteriori informazioni si rimanda al foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago
3 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza per l'ago
5 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza per l'ago
10 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza per l'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo o endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Utilizzare entro 24 ore dopo la diluizione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zarzio 30 MU/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO – SIRINGA PRERIEMPITA CON DISPOSITIVO DI SICUREZZA PER L'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zarzio 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità (equivalenti a 480 microgrammi) di filgrastim in 0,5 mL (96 MU/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido glutammico, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili e sorbitolo (E420). Per ulteriori informazioni si rimanda al foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago
3 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza per l'ago
5 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza per l'ago
10 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza per l'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo o endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Utilizzare entro 24 ore dopo la diluizione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zarzio 48 MU/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA CON DISPOSITIVO DI SICUREZZA PER L'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zarzio 30 MU/0,5 mL iniezione o infusione

filgrastim
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA CON DISPOSITIVO DI SICUREZZA PER L'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zarzio 48 MU/0,5 mL iniezione o infusione

filgrastim
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Zarzio 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita
Zarzio 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita
filgrastim

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zarzio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Zarzio
3. Come usare Zarzio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zarzio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zarzio e a cosa serve

Zarzio è un fattore di crescita dei globuli bianchi (fattore stimolante le colonie di granulociti) e appartiene a un gruppo di proteine dette citochine. I fattori di crescita sono proteine sintetizzate normalmente dall'organismo, ma che possono anche essere prodotte con le biotecnologie e utilizzate come medicinale. Zarzio stimola il midollo osseo a produrre un numero maggiore di globuli bianchi.

Il numero dei globuli bianchi può diminuire (neutropenia) per diverse ragioni, rendendo meno efficaci le difese dell'organismo contro le infezioni. Zarzio stimola il midollo osseo a produrre rapidamente nuovi globuli bianchi.

Zarzio può essere utilizzato:

- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo una chemioterapia e migliorare quindi la prevenzione delle infezioni;
- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trapianto di midollo osseo e migliorare quindi la prevenzione delle infezioni;
- prima di una chemioterapia a dosi elevate per indurre il midollo osseo a produrre un numero maggiore di cellule staminali, che possono esserle prelevate e somministrate nuovamente dopo il trattamento. Queste cellule possono essere prelevate a lei o a un donatore. Le cellule staminali re-infuse arrivano nel midollo osseo e producono le cellule del sangue;
- per aumentare il numero di globuli bianchi in caso di neutropenia cronica grave e migliorare quindi la prevenzione delle infezioni;
- nei pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato per ridurre il rischio di infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Zarzio

Non usi Zarzio

- se è allergico a filgrastim o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Zarzio.

Informi il medico prima di iniziare il trattamento **se soffre di:**

- osteoporosi (una malattia delle ossa);
- anemia a cellule falciformi, perché Zarzio può scatenare una crisi falcemica.

Informi immediatamente il medico durante il trattamento con Zarzio se:

- avverte dolore alla parte superiore sinistra del ventre (dolore addominale), sotto l'arco costale sinistro o all'apice della spalla sinistra [questi possono essere sintomi di ingrossamento della milza (splenomegalia) o di una possibile rottura della milza].
- nota sanguinamenti o lividi inusuali [questi possono essere sintomi di una riduzione delle piastrine nel sangue (trombocitopenia), con ridotta capacità del sangue di coagulare].
- sviluppa segni improvvisi di allergia come eruzione, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo, respiro corto, sibili o problemi a respirare, dal momento che possono essere i segni di una reazione allergica grave (ipersensibilità).
- ha il viso o le caviglie gonfie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o nota che urina meno del solito (glomerulonefrite).
- presenta sintomi di infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo); questo effetto è stato riportato in rari casi in pazienti oncologici e in donatori sani. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Perdita di risposta a filgrastim

Se con il trattamento con filgrastim riscontra una perdita di risposta o l'impossibilità di mantenere la risposta, il medico indagherà i motivi, compresa la possibilità che lei abbia sviluppato anticorpi che neutralizzano l'attività di filgrastim.

È possibile che il medico desideri controllarla con particolare attenzione, vedere paragrafo 4 del foglio illustrativo.

Se lei è un paziente affetto da grave neutropenia cronica può essere esposto al rischio di sviluppare un tumore del sangue (leucemia, sindrome mielodisplastica [MDS]). Consulti il medico in merito al rischio di sviluppare tumori del sangue e alle analisi necessarie. Se sviluppa o se è probabile che sviluppi tumori del sangue non deve utilizzare Zarzio, salvo su indicazione del medico.

Se è un donatore di cellule staminali deve avere un'età compresa tra 16 e 60 anni.

Faccia particolare attenzione ad altri prodotti che stimolano i globuli bianchi.

Zarzio appartiene al gruppo dei medicinali che stimolano la produzione di globuli bianchi. L'operatore sanitario deve registrare sempre il nome esatto del medicinale che sta usando.

Altri medicinali e Zarzio

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento

Zarzio non è stato studiato in donne in gravidanza o che allattano.
Zarzio non è raccomandato durante la gravidanza.

È importante che informi il medico se

- è in corso una gravidanza o l'allattamento con latte materno;
- sospetta una gravidanza; o
- sta pianificando una gravidanza.

Se rimane incinta durante il trattamento con Zarzio, informi il medico.

A meno che il medico non la consigli diversamente, se utilizza Zarzio deve interrompere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zarzio può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Questo medicinale può causare capogiri. Prima di guidare o usare macchinari, è opportuno attendere e vedere come si sente dopo la somministrazione di Zarzio.

Zarzio contiene sorbitolo

Zarzio contiene sorbitolo (E420).

Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico ha diagnosticato a lei (o al bambino) l'intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica, lei (o il bambino) non deve prendere questo medicinale. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non riescono a trasformare il fruttosio, il cui accumulo può causare gravi effetti collaterali.

Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il bambino si sente male, vomita o ha reazioni sgradevoli come gonfiore e crampi allo stomaco o diarrea quando assume cibi o bevande dolci.

3. Come usare Zarzio

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come viene somministrato Zarzio e quanto ne devo usare?

Normalmente, Zarzio viene somministrato tramite iniezione quotidiana nel tessuto situato direttamente sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Può anche essere somministrato tramite lenta iniezione quotidiana in una vena (infusione endovenosa). La dose abituale dipende dalla malattia di cui soffre e dal suo peso corporeo. Il medico le dirà quale dose di Zarzio dovrà prendere.

Pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo dopo la chemioterapia:

Normalmente riceverà la prima dose di Zarzio almeno 24 ore dopo la chemioterapia e almeno 24 ore dopo il trapianto di midollo osseo.

Lei o le persone che l'assistono potete farvi insegnare come eseguire le iniezioni sottocutanee in modo da poter proseguire il trattamento a domicilio. Tuttavia non deve fare dei tentativi prima di avere ricevuto un adeguato addestramento da parte dell'operatore sanitario.

Per quanto tempo devo prendere Zarzio?

Deve prendere Zarzio finché la conta dei globuli bianchi non si sia normalizzata. A intervalli regolari verranno effettuate analisi del sangue per controllare il numero dei globuli bianchi. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Zarzio.

Uso nei bambini

Zarzio viene utilizzato per il trattamento dei bambini sottoposti a chemioterapia o che soffrono di una grave riduzione della conta dei globuli bianchi (neutropenia). La dose da utilizzare nei bambini sottoposti a chemioterapia è identica a quella degli adulti.

Se usa più Zarzio di quanto deve

Non aumenti la dose che il medico le ha fornito. Se crede di essersi iniettato più Zarzio di quanto deve, contatti il medico il prima possibile.

Se dimentica di usare Zarzio

Se ha saltato un'iniezione, o si è iniettato troppo poco farmaco, contatti il medico il prima possibile.

Non prenda una dose doppia per compensare la dose persa.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico durante il trattamento

- se si manifesta una reazione allergica comprendente debolezza, calo della pressione arteriosa, difficoltà a respirare, gonfiore al viso (anafilassi), eruzione cutanea, eruzione cutanea accompagnata da prurito (orticaria), gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola (angioedema) e respiro corto (dispnea).
- se si manifestano tosse, febbre e difficoltà a respirare (dispnea), perché questo può essere un segno di sindrome da sofferenza respiratoria acuta (ARDS).
- se compare dolore alla parte superiore sinistra del ventre (dolore addominale), dolore a sinistra sotto le costole o dolore alla scapola, poiché può esservi un problema a carico della milza [ingrossamento della milza (splenomegalia) o rottura della milza].
- se viene trattato a causa di una neutropenia cronica grave e ha sangue nelle urine (ematuria). Se manifesta questo effetto indesiderato o se ha proteine nelle urine (proteinuria), il medico potrà effettuare l'analisi delle urine a intervalli regolari.
- se lei manifesta qualcuno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati:
 - tumefazione o gonfiore, che può essere associata al fatto che l'acqua passa meno frequentemente, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza, e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano in modo rapido.

Questi possono essere i sintomi di una condizione chiamata "sindrome da perdita capillare", che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all'interno del corpo e che necessita di cure mediche urgenti.

- se lei manifesta una combinazione di qualsiasi dei seguenti sintomi:
 - febbre o brividi, o intensa sensazione di freddo, frequenza cardiaca elevata, confusione o disorientamento, respiro corto, dolore o fastidio estremi e cute umida o sudata.Questi possono essere sintomi di una condizione chiamata "sepsi" (detta anche "setticemia"), una grave infezione con risposta infiammatoria dell'intero organismo, che può essere pericolosa per la vita e che necessita di cure mediche urgenti.
- se manifesta un danno renale (glomerulonefrite). Nei pazienti che ricevono filgrastim è stato osservato danno renale. Si rivolga subito al medico se ha il viso o le caviglie gonfie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota che urina meno del solito.

Un effetto indesiderato comune dovuto all'uso di filgrastim è il dolore ai muscoli o alle ossa (dolore muscoloscheletrico), che può essere alleviato con l'assunzione di normali antidolorifici (analgesici). Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali o di midollo osseo può verificarsi la malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD), cioè una reazione delle cellule del donatore nei confronti del paziente che riceve il trapianto; i segni e sintomi comprendono eruzione cutanea sul palmo delle mani o sulla pianta dei piedi e ulcere e lesioni nella bocca, nell'intestino, nel fegato, sulla pelle o negli occhi, nei polmoni, nella vagina e nelle articolazioni. Nei donatori sani di cellule staminali si osservano molto

comunemente un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi) e una riduzione delle piastrine, che riduce la capacità del sangue di coagulare (trombocitopenia); il medico controllerà queste reazioni.

Effetti indesiderati molto comuni (può interessare più di 1 persona su 10)

- diminuzione delle piastrine che riduce la capacità del sangue di coagulare (trombocitopenia)
- bassa conta dei globuli rossi (anemia)
- mal di testa
- diarrea
- vomito
- nausea
- inusuale caduta o assottigliamento dei capelli (alopecia)
- stanchezza (affaticamento)
- lesioni e gonfiore del rivestimento del tratto digerente compreso tra la bocca e l'ano (infiammazione della mucosa)
- febbre (piressia)

Effetti indesiderati comuni (può interessare fino 1 persona su 10)

- infiammazione dei polmoni (bronchite)
- infezione del tratto respiratorio superiore
- infezione del tratto urinario
- riduzione dell'appetito
- difficoltà a dormire (insonnia)
- capogiri
- riduzione della sensibilità, specialmente della cute (ipoestesia)
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi (parestesia)
- bassa pressione del sangue (ipotensione)
- elevata pressione del sangue (ipertensione)
- tosse
- emissione di sangue con la tosse (emottisi)
- dolore in bocca e in gola (dolore orofaringeo)
- sanguinamento dal naso (epistassi)
- stitichezza
- dolore orale
- aumento di volume del fegato (epatomegalia)
- eruzione cutanea
- arrossamento della cute (eritema)
- spasmo muscolare
- dolore alla minzione (disuria)
- dolore al torace
- dolore
- debolezza generalizzata (astenia)
- generale sensazione di malessere
- gonfiore delle mani e dei piedi (edema periferico)
- aumento di determinati enzimi nel sangue
- alterazioni della composizione chimica del sangue
- reazione da trasfusione

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino 1 persona su 100)

- aumento dei globuli bianchi (leucocitosi)
- reazione allergica (ipersensibilità)
- rigetto del trapianto di midollo osseo (malattia del trapianto verso l'ospite)
- elevati livelli di acido urico nel sangue, che possono causare la gotta (iperuricemia) (aumento dell'acido urico nel sangue)
- danno al fegato causato dal blocco delle piccole vene del fegato (malattia venocclusiva)

- funzione insufficiente dei polmoni, che causa affanno (insufficienza respiratoria)
- gonfiore e/o accumulo di liquido nei polmoni (edema polmonare)
- infiammazione dei polmoni (pneumopatia interstiziale)
- anomalie alla radiografia dei polmoni (infiltrazione polmonare)
- sanguinamento dal polmone (emorragia polmonare)
- difetto dell'assorbimento di ossigeno nel polmone (ipossia)
- eruzione cutanea con pustole (esantema maculopapuloso)
- malattia che rende le ossa meno dense e quindi più deboli, più fragili e propense alle fratture (osteoporosi)
- reazione della sede di iniezione

Effetti indesiderati rari (può interessare fino 1 persona su 1 000):

- grave dolore alle ossa, al torace, all'intestino o alle articolazioni (anemia a cellule falciformi con crisi)
- improvvisa reazione allergica potenzialmente fatale (reazione anafilattica)
- dolore e gonfiore alle articolazioni, simile alla gotta (pseudogotta)
- un'alterazione della regolazione dei liquidi nell'organismo, che può causare gonfiori (disturbi del volume idrico)
- infiammazione dei vasi sanguigni della pelle (vasculite cutanea)
- lesioni rilevate violacee, dolorose, sugli arti e talvolta sul viso e sul collo, con febbre (sindrome di Sweet).
- peggioramento dell'artrite reumatoide
- alterazioni inusuali delle urine
- ridotta densità ossea
- infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), vedere paragrafo 2.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zarzio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della siringa dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Un congelamento accidentale non danneggerà Zarzio.

La siringa può essere tenuta fuori dal frigorifero e lasciata a temperatura ambiente per una sola volta e per massimo 8 giorni (tuttavia, non al di sopra di 25 °C). Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

Non usi questo medicinale se nota alterazioni del colore, un aspetto torbido o la presenza di particelle; il medicinale deve presentarsi come liquido limpido da incolore a colore giallo pallido.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zarzio

- Il principio attivo è filgrastim.
Zarzio 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita. Ogni siringa preriempita contiene 30 MU di filgrastim in 0,5 mL, corrispondenti a 60 MU/mL.
Zarzio 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita. Ogni siringa preriempita contiene 48 MU di filgrastim in 0,5 mL, corrispondenti a 96 MU/mL.
- Gli altri componenti sono acido glutammico, sorbitolo (E420), polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Zarzio e contenuto della confezione

Zarzio è una soluzione iniettabile o per infusione, limpida, da incolore a color giallo pallido, in siringa preriempita.

Zarzio è disponibile in confezioni contenenti 1, 3, 5 o 10 siringhe preriempite con ago per iniezione e un dispositivo di sicurezza per l'ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Produttore

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

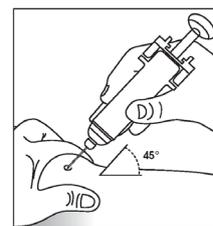
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'autoiniezione

Questo paragrafo contiene informazioni su come iniettarsi da solo Zarzio. **È importante che non tenti di iniettarsi il medicinale da solo prima di essere stato appositamente addestrato dal medico o dall'infermiere.** Zarzio è fornito con un dispositivo di sicurezza per l'ago: il medico o l'infermiere le mostreranno come utilizzarlo. Se ha dubbi o domande sull'autoiniezione, si rivolga al medico o all'infermiere.

1. Si lavi le mani.
2. Prelevi una siringa dalla confezione e rimuova il cappuccio protettivo dall'ago per iniezione. Le siringhe hanno impressa una scala graduata che consente di utilizzare solo una parte del contenuto, se necessario. Ogni tacca corrisponde a un volume di 0,1 mL. Se è richiesto un uso parziale della siringa, getti via la soluzione non necessaria prima di effettuare l'iniezione.

3. Disinfetti la pelle in corrispondenza della sede d'iniezione con un batuffolo di cotone imbevuto d'alcool.
4. Prenda una piega cutanea tra il pollice e l'indice.
5. Con un movimento rapido e deciso, inserisca l'ago nella piega cutanea. Inietti la soluzione di Zarzio come le è stato mostrato dal medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.
6. Tenendo sempre la piega cutanea tra le dita, prema lentamente e in maniera uniforme sullo stantuffo fino al rilascio dell'intera dose e fino a quando lo stantuffo non può essere premuto ulteriormente. Non allenti la pressione sullo stantuffo!
7. Dopo aver iniettato il liquido, estraiga l'ago mantenendo la pressione sullo stantuffo e quindi lasci andare la pelle.
8. Lasci andare lo stantuffo. Il dispositivo di sicurezza ricoprirà rapidamente l'ago.
9. Elimini gli eventuali residui del prodotto o i rifiuti. Ogni siringa deve essere utilizzata per una sola iniezione.



Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

La soluzione deve essere ispezionata a vista prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide e prive di particelle. L'esposizione accidentale a temperatura di congelatore non ha effetti negativi sulla stabilità di Zarzio.

Zarzio non contiene conservanti: a causa del rischio di contaminazione batterica, le siringhe di Zarzio sono esclusivamente monouso.

Diluizione prima della somministrazione (facoltativa)

Se necessario, Zarzio può essere diluito in soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%). Zarzio non deve essere diluito con soluzioni di cloruro di sodio.

Si sconsiglia la diluizione a concentrazioni finali < 0,2 MU/mL (2 µg/mL).

Nei pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni < 1,5 MU/mL (15 µg/mL) deve essere aggiunta albumina sierica umana (HSA) a una concentrazione finale di 2 mg/mL.

Esempio: per un volume finale di 20 mL, le dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 µg) devono essere addizionate di 0,2 mL di soluzione di albumina sierica umana Ph. Eur 200 mg/mL (20%).

Diluito con soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%), filgrastim è compatibile con il vetro e con diversi materiali plastici quali polivinilcloruro, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Dopo diluizione la stabilità chimica e fisica *in-use* della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, l'utente è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere lentamente e in maniera uniforme sullo stantuffo fino al rilascio dell'intera dose e fino a quando lo stantuffo non può essere

premuto ulteriormente. Allontanare la siringa dal paziente continuando a premere sullo stantuffo. Il dispositivo di sicurezza ricopre l'ago non appena lo stantuffo viene rilasciato.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.