

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zarzio 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

Zarzio 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zarzio 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluție conține 60 milioane unități (MU) [echivalent cu 600 micrograme (μg)] de filgrastim\*.

Fiecare seringă preumplută conține 30 MU (echivalent cu 300 micrograme (μg)) de filgrastim în 0,5 ml.

Zarzio 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluție conține 96 milioane unități (MU) [echivalent cu 960 micrograme (μg)] de filgrastim\*.

Fiecare seringă preumplută conține 48 MU (echivalent cu 480 micrograme (μg)) de filgrastim în 0,5 ml.

\* factor uman de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF), metionilat recombinant, produs pe *E. coli* prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține 50 mg sorbitol (E420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută (injecție sau perfuzie)

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

- Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică stabilită pentru tumori maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice) și reducerea duratei neutropeniei la pacienți cărora li se efectuează terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă, considerați a avea un risc crescut de neutropenie severă prelungită.

Siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare la adulții și copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

- Mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP).
- La pacienți, copii sau adulți, cu neutropenie congenitală severă, ciclică sau idiopatică, cu număr absolut de neutrofile (NAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  și cu antecedente de infecții severe sau recurente, administrarea îndelungată a filgrastimului este indicată pentru a crește numărul de neutrofile și pentru a reduce incidența și durata evenimentelor legate de infecții.

- Tratamentul neutropeniei persistente ( $\text{NAN} \leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) la pacienți cu infecție HIV avansată, pentru a reduce riscul infecțiilor bacteriene, atunci când alte opțiuni de management al neutropeniei sunt inadecvate.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Filgrastim trebuie administrat numai în colaborare cu un centru oncologic care are experiență în tratamentul cu G-CSF și în hematologie și care dispune de facilitățile necesare pentru diagnostic. Procedurile de mobilizare și afereză trebuie efectuate în colaborare cu un centru de hematologie-oncologie, cu suficientă experiență în acest domeniu și în care monitorizarea celulelor progenitoare hematopoietice poate fi efectuată corect.

### Chimioterapia citotoxică stabilită

#### *Doze*

Doza recomandată de filgrastim este de 0,5 MU/kg/zi (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ ). Prima doză de filgrastim trebuie administrată cu cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică. În studiile clinice randomizate, a fost utilizată o doză de 230  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{zi}$  administrată subcutanat (între 4,0 și 8,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ ).

Dozajul zilnic cu filgrastim trebuie continuat până când s-a depășit numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. În urma chimioterapiei stabilite pentru tumori solide, limfoame și leucemia limfoidă, se așteaptă ca durata tratamentului necesar pentru a îndeplini aceste criterii să fie de până la 14 zile. În urma tratamentului de inducție și consolidare pentru leucemia mieloidă acută, durata tratamentului poate fi substanțial mai lungă (până la 38 zile), în funcție de tipul, doza și schema chimioterapiei citotoxice utilizate.

La pacienții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, o creștere tranzitorie a numărului de neutrofile este observată de obicei la 1-2 zile de la inițierea terapiei cu filgrastim. Cu toate acestea, pentru un răspuns terapeutic susținut, terapia cu filgrastim nu trebuie întreruptă înainte ca numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse să fie depășit și numărul de neutrofile să revină în intervalul normal. Nu se recomandă întreruperea prematură a terapiei cu filgrastim înainte de momentul atingerii numărului minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse.

#### *Mod de administrare*

Filgrastim poate fi administrat sub formă de injecții zilnice subcutanate sau sub formă de perfuzie intravenoasă zilnică, diluat în soluție de glucoză 5%, administrată pe o durată de 30 de minute (vezi pct. 6.6). Calea de administrare subcutanată este preferată în majoritatea cazurilor. Un studiu în care s-a administrat o doză unică a scos în evidență faptul că doza administrată pe cale intravenoasă poate scădea durata efectului. Nu este clară relevanța clinică a acestei constatări în cazul administrării unor doze repetate. Alegerea căii de administrare trebuie să depindă de circumstanțele clinice individuale.

### Pacienți tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă

#### *Doze*

Doza inițială de filgrastim recomandată este de 1,0 MU/kg/zi (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ ). Prima doză de filgrastim trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică și la cel puțin 24 de ore de la infuzia de măduvă osoasă.

Odată ce numărul minim de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, doza zilnică de filgrastim trebuie ajustată treptat, în funcție de răspunsul neutrofilelor, după cum urmează:

<b>Număr de neutrofile</b>	<b>Ajustarea dozei de filgrastim</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l pentru 3 zile consecutiv	Reducere la 0,5 MU/kg/zi (5 μg/kg/zi)
În continuare, dacă NAN rămâne > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l pentru încă 3 zile consecutiv	Înteruperea tratamentului cu filgrastim
Dacă NAN scade la < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l în timpul perioadei de tratament, doza de filgrastim trebuie crescută din nou, conform pașilor de mai sus	
NAN = număr absolut de neutrofile	

#### *Mod de administrare*

Filgrastim poate fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă administrată pe o durată de 30 de minute sau 24 de ore sau administrată prin perfuzie subcutanată continuă pe o durată de 24 de ore. Filgrastim trebuie diluat în 20 ml de soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

Pentru mobilizarea CPSP la pacienții cărora li se efectuează terapie mielosupresivă sau mieloablativă urmată de transplant de celule CPSP autologe

#### *Doze*

Pentru mobilizarea CPSP, doza recomandată de filgrastim, când este utilizat în monoterapie, este de 1,0 MU/kg/zi (10 μg/kg/zi), timp de 5-7 zile consecutiv. Timpul de leucafereză: 1 sau 2 leucafereze în zilele 5 și 6 sunt, de obicei, suficiente. În alte circumstanțe, pot fi necesare leucafereze suplimentare. Administrarea filgrastimului trebuie menținută până la ultima leucafereză.

Doza recomandată de filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă este de 0,5 MU/kg/zi (5 μg/kg/zi), din prima zi după terminarea chimioterapiei, până când numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. Leucafereza trebuie efectuată în timpul perioadei în care NAN crește de la < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l la > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. Pentru pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie extensivă, o singură leucafereză, este adesea, suficientă. În alte circumstanțe, sunt recomandate leucafereze suplimentare.

#### *Mod de administrare*

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP, utilizat în monoterapie:

Filgrastim poate fi administrat sub formă de perfuzie subcutanată continuă pe o durată de 24 de ore sau prin injecție subcutanată. Pentru perfuzii, filgrastim trebuie diluat cu 20 ml soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapie mielosupresivă:

Filgrastim trebuie administrat prin injecție subcutanată.

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, înainte de transplantul de CPSP alogene

#### *Doze*

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, filgrastim trebuie administrat în doză de 1,0 MU/kg/zi (10 μg/kg/zi), timp de 4-5 zile consecutiv. Leucafereza trebuie începută în ziua 5 și continuată până în ziua 6, dacă este necesar, pentru a colecta 4 x 10<sup>6</sup> celule CD34<sup>+</sup> /kg greutate corporală primitor.

### *Mod de administrare*

Filgrastim trebuie administrat prin injecție subcutanată.

### La pacienții cu neutropenie cronică severă (NCS)

#### *Doze*

##### *Neutropenie congenitală:*

Doza inițială recomandată este de 1,2 MU/kg/zi (12 μg/kg/zi), în doză unică sau în doze divizate.

##### *Neutropenie idiopatică sau ciclică:*

Doza inițială recomandată este de 0,5 MU/kg/zi (5 μg/kg/zi), în doză unică sau în doze divizate.

##### *Ajustările dozei:*

Filgrastim trebuie administrat zilnic prin injecție subcutanată, până când numărul de neutrofile a fost atins și poate fi menținut la mai mult de  $1,5 \times 10^9/l$ . Când s-a obținut răspunsul, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține această valoare. Administrarea zilnică pe termen lung este necesară pentru a menține un număr adecvat de neutrofile. După 1-2 săptămâni de terapie, doza inițială poate fi dublată sau redusă la jumătate, în funcție de răspunsul pacientului. Ulterior, doza poate fi ajustată individual, la intervale de 1-2 săptămâni, pentru a menține numărul mediu de neutrofile între  $1,5 \times 10^9/l$  și  $10 \times 10^9/l$ . O schemă de creștere mai rapidă a dozei poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă infecții severe. În studiile clinice, 97% dintre pacienții care au răspuns la tratament au prezentat un răspuns complet la doze  $\leq 24 \mu\text{g/kg/zi}$ . Nu s-a stabilit siguranța pe termen lung a administrării filgrastimului în doze de peste  $24 \mu\text{g/kg/zi}$  la pacienții cu NCS.

### *Mod de administrare*

Neutropenie congenitală, idiopatică sau ciclică: Filgrastim trebuie administrat prin injecție subcutanată.

### La pacienții cu infecție cu HIV

#### *Doze*

##### *Pentru remiterea neutropeniei:*

Doza inițială recomandată de filgrastim este de 0,1 MU/kg/zi (1 μg/kg/zi), cu creștere treptată până la maximum 0,4 MU/kg/zi (4 μg/kg/zi) până când se atinge un număr normal de neutrofile și care poate fi menținut (NAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ ). În studiile clinice,  $>90\%$  dintre pacienți au răspuns la aceste doze, determinând remisia neutropeniei într-o perioadă mediană de 2 zile.

La un număr mic de pacienți ( $< 10\%$ ), au fost necesare doze de până la 1,0 MU/kg/zi (10 μg/kg/zi) pentru a obține remisia neutropeniei.

##### *Pentru menținerea numărului normal de neutrofile:*

Când s-a obținut remisia neutropeniei, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține un număr normal de neutrofile. Se recomandă ajustarea dozei inițiale prin administrarea la intervale de două zile a dozei de 30 MU/zi (300 μg/zi). Poate fi necesară ajustarea ulterioară a dozei, în funcție de numărul absolut de neutrofile (NAN) al pacientului, pentru a menține numărul de neutrofile la valori  $> 2,0 \times 10^9/l$ . În studiile clinice, au fost necesare doze de 30 MU/zi (300 μg/zi), timp de 1-7 zile pe săptămână, pentru a menține NAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ , mediana frecvenței dozei fiind de 3 zile pe săptămână. Administrarea pe termen lung poate fi necesară pentru a menține NAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ .

### *Mod de administrare*

Pentru remiterea neutropeniei sau menținerea unui număr normal de neutrofile: Filgrastim trebuie administrat prin injecție subcutanată.

## Vârstnici

Studiile clinice cu filgrastim au inclus un număr mic de pacienți vârstnici, însă nu s-au efectuat studii speciale la această grupă și, în consecință, nu se pot efectua recomandări specifice privind dozele.

## Insuficiență renală

Studiile cu filgrastim la pacienții cu insuficiență severă a funcției renale sau hepatice demonstrează că acesta prezintă un profil farmacocinetic și farmacodinamic similar cu cel observat la subiecții sănătoși. Ajustarea dozei nu este necesară în aceste circumstanțe.

## Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de NCS și cancer

Șaizeci și cinci de procente dintre pacienții investigați în programul studiului cu NCS aveau vârsta sub 18 ani. Eficacitatea tratamentului a fost clară pentru această grupă de vârstă, care a inclus cei mai mulți pacienți cu neutropenie congenitală. Nu au existat diferențe în profilele de siguranță pentru pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament pentru NCS.

Datele provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Recomandările privind dozajul la copii și adolescenți sunt similare celor de la adulții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică mielosupresivă.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Atenționări speciale și precauții pentru indicații terapeutice diferite

#### *Hipersensibilitate*

La pacienții tratați cu filgrastim s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, care au apărut în cursul tratamentului inițial sau ulterior. Întrerupeți definitiv tratamentul cu Zarzio la pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic. Nu se administrează Zarzio la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la filgrastim sau pegfilgrastim.

#### *Reacții adverse pulmonare*

După administrarea G-CSF, s-au raportat reacții adverse pulmonare, în special boală pulmonară interstițială. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot fi expuși unui risc crescut. Apariția unor semne pulmonare, cum sunt tuse, febră și dispnee, în asociere cu semne radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției pulmonare pot fi semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). În aceste cazuri, tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt și se va administra tratamentul adecvat.

#### *Glomerulonefrită*

A fost raportată glomerulonefrita la pacienții cărora li s-a administrat filgrastim sau pegfilgrastim. În general, cazurile de glomerulonefrită s-au remis după reducerea dozei sau oprirea administrării filgrastimului sau pegfilgrastimului. Se recomandă monitorizarea sumarului de urină.

### *Sindrom de permeabilitate capilară*

După administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme și hemoconcentrație și care poate pune viața în pericol în cazul întârzierii aplicării tratamentului corect. Pacienții care au dezvoltat simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să li se administreze tratament simptomatic standard, care poate necesita utilizarea măsurilor de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

### *Splenomegalie și ruptură splenică*

După administrarea de filgrastim, la donatori normali și la pacienți s-au raportat cazuri, în general asimptomatice, de splenomegalie și cazuri de ruptură splenică. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale. În consecință, mărimea splinei trebuie monitorizată cu atenție (de exemplu prin examinare clinică, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie luat în considerare în cazul donatorilor și/sau pacienților care prezintă dureri la nivelul etajului abdominal superior stâng sau dureri de acromion. S-a observat că scăderile dozelor de filgrastim încetinesc sau opresc evoluția mării splinei la pacienții cu neutropenie cronică severă și la 3% dintre pacienți a fost necesară o splenectomie.

### *Creșterea celulelor maligne*

G-CSF poate promova creșterea celulelor mioeloide *in vitro* și se pot observa efecte similare asupra unor celule nemieloide *in vitro*.

### *Sindrom mielodisplazic sau leucemie granulocitară cronică*

Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienți cu sindrom mielodisplazic sau cu leucemie granulocitară cronică nu au fost stabilite. Filgrastim nu este indicat pentru utilizare în aceste condiții. Se recomandă atenție deosebită pentru a face diferența dintre diagnosticul transformării blastice din leucemia granulocitară cronică și diagnosticul leucemiei mioeloide acute.

### *Leucemie mieloidă acută*

Având în vedere datele limitate de siguranță și eficacitate la pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA) secundară, filgrastim trebuie administrat cu precauție. Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienții cu LMA *de novo*, cu vârstă < 55 ani și cu date citogenetice cu prognostic bun [t(8;21), t(15;17) și inv(16)] nu au fost stabilite.

### *Trombocitopenie*

La pacienții cărora li s-a administrat filgrastim s-a raportat trombocitopenie. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. În cazul pacienților cu neutropenie cronică severă care dezvoltă trombocitopenie (număr de trombocite < 100 x 10<sup>9</sup>/l), trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau reducerea dozei de filgrastim.

## *Leucocitoză*

La mai puțin de 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat filgrastim în doze mai mari de 0,3 MU/kg/zi (3 μg/kg/zi) s-au observat valori ale numărului leucocitelor egale sau mai mari de  $100 \times 10^9/l$ . Nu s-au raportat reacții adverse care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. Cu toate acestea, având în vedere riscurile potențiale asociate cu leucocitoza severă, în timpul terapiei cu filgrastim trebuie efectuată numărătoarea leucocitelor la intervale periodice. Dacă numărul leucocitelor depășește  $50 \times 10^9/l$  după atingerea numărului minim așteptat la care nu apar reacții adverse, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă imediat. În cazul în care este utilizat pentru mobilizarea CPSP, administrarea de filgrastim trebuie întreruptă sau doza acestuia trebuie redusă dacă numărul de leucocite crește la  $> 70 \times 10^9/l$ .

## *Imunogenicitate*

Similar tuturor proteinelor folosite în scop terapeutic, există un potențial imunogenic. Rata de generare a anticorpilor față de filgrastim este, în general, scăzută. Așa cum se așteaptă pentru toate medicamentele biologice, se formează anticorpi de legare; cu toate acestea, până în prezent aceștia nu s-au asociat cu activitate neutralizantă.

## Atenționare specială și precauții asociate comorbidităților

### *Precauții speciale în cazul anemiei falciforme în formă heterozigotă și anemiei falciforme*

La pacienții cu anemie falciformă în formă heterozigotă sau cu anemie falciformă, au fost raportate crize de siclemie, în unele cazuri letale, asociate cu administrarea de filgrastim. Astfel, medicii trebuie să fie atenți când prescriu filgrastim la pacienții cu anemie falciformă în formă heterozigotă sau bolnavii cu anemie falciformă.

## *Osteoporoză*

Monitorizarea densității oaselor poate fi indicată la pacienți cu osteopatii osteoporotice subiacente, care urmează terapie continuă cu filgrastim timp de peste 6 luni.

## Precauții speciale la pacienții cu cancer

Filgrastim nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste schemele de tratament stabilite.

## *Riscurile asociate cu doze crescute de chimioterapie*

Sunt necesare precauții speciale în tratamentul pacienților cu doze mari de chimioterapie, deoarece nu s-a demonstrat îmbunătățirea evoluției tumorilor, iar dozele crescute de chimioterapie pot duce la toxicități crescute, inclusiv efecte cardiace, pulmonare, neurologice și dermatologice (consultați informațiile de prescriere ale medicamentelor chimioterapice specifice utilizate).

## *Efectul chimioterapiei asupra eritrocitelor și trombocitelor*

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia cauzate de chimioterapia mielosupresivă. Din cauza posibilității administrării unor doze mai mari de chimioterapie (de exemplu doze complete, pe baza schemei prescrise), pacientul poate prezenta un risc mai mare de trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și a hematocritului. Sunt necesare precauții speciale când se administrează chimioterapie în monoterapie sau în asociere, despre care este cunoscut faptul că provoacă trombocitopenie severă.

S-a demonstrat că utilizarea CPSP mobilizate de către filgrastim reduce gravitatea și durata trombocitopeniei cauzate de chimioterapia mielosupresivă sau mieloablativă.



### *Alte precauții speciale*

Nu s-au studiat efectele filgrastimului la pacienții cu celule progenitoare mieloides reduse substanțial. Filgrastimul acționează în principal asupra precursorilor neutrofilelor, exercitându-și efectele prin creșterea numărului de neutrofile. Prin urmare, la pacienții cu număr redus de precursori, răspunsul neutrofilelor poate fi diminuat (cum sunt cei cărora li se administrează radioterapie pe suprafețe mari sau chimioterapie intensivă sau cei cu tumori infiltrate în măduva osoasă).

La pacienții cărora li s-au administrat doze mari de chimioterapie urmată de transplant s-au raportat tulburări vasculare, inclusiv boală veno-ocluzivă și tulburări ale volumului de lichide.

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Activitatea hematopoietică crescută a măduvei osoase ca răspuns la terapia cu factor de creștere a fost asociată cu anomalii tranzitorii la scanările sistemului osos. Acest fapt trebuie luat în considerare când se interpretează rezultatele explorării imagistice a sistemului osos.

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, maleză, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu proteina C reactivă și numărul de globule albe din sânge). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin scanare CT și s-a vindecat după întreruperea administrării de G-CSF. Vezi și punctul 4.8.

### Precauții speciale pentru pacienții supuși mobilizării CPSP

#### *Mobilizare*

Nu există studii prospective randomizate care să compare cele două metode de mobilizare recomandate (filgrastim în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia de mielosupresie), în cadrul aceleiași grupe de pacienți. Gradul de diferențiere între pacienți și între determinările de laborator ale numărului celulelor CD34<sup>+</sup> semnifică faptul că efectuarea unei comparații directe între studii diferite este dificilă. În consecință, este dificil de recomandat o metodă optimă. Alegerea metodei de mobilizare trebuie considerată în raport cu obiectivele generale ale tratamentului pentru un anumit pacient.

#### *Expunere anterioară la medicamente citotoxice*

Pacienții cărora li s-a efectuat anterior terapie mielosupresivă foarte intensă pot să nu prezinte o mobilizare suficientă a CPSP pentru a atinge numărul minim recomandat ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg) sau accelerarea refacerii trombocitelor în aceeași măsură.

Unele medicamente citotoxice prezintă toxicitate specială față de efectivul de celule progenitoare hematopoietice și pot afecta în mod negativ mobilizarea acestor celule. Medicamente cum sunt melfalanul, carmustina (BCNU) sau carboplatina pot scădea producția de celule progenitoare când sunt administrate pe perioade prelungite, înaintea încercărilor de mobilizare a celulelor progenitoare. Cu toate acestea, s-a demonstrat că administrarea de melfalan, carboplatină sau BCNU în asociere cu filgrastim este eficace în mobilizarea celulelor progenitoare. Când se intenționează să se efectueze un transplant cu CPSP, se recomandă planificarea procedurii de mobilizare a celulelor stem încă de la începutul tratamentului pacientului. La acești pacienți, o atenție deosebită trebuie acordată numărului de celule progenitoare mobilizate înainte de administrarea chimioterapiei în doze mari. Dacă rezultatele sunt inadecvate, conform criteriilor menționate mai sus, trebuie avute în vedere tratamente alternative, care nu implică suport de celule progenitoare.

### *Estimarea producției de celule progenitoare*

Pentru a estima numărul de celule progenitoare recoltate de la pacienții tratați cu filgrastim, o atenție deosebită trebuie acordată metodei de cuantificare. Rezultatele analizei numărului de celule CD34<sup>+</sup> prin citometrie în flux variază în funcție de metodologia precisă utilizată; recomandările cu privire la estimările numerice, bazate pe studii în alte laboratoare, trebuie interpretate cu atenție.

Analiza statistică a relației între numărul de celule CD34<sup>+</sup> reperfuzate și ritmul de refacere a trombocitelor după chimioterapia în doze mari indică o relație complexă, dar continuă.

Recomandarea unei producții minime de  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg se bazează pe datele publicate, care demonstrează o refacere hematologică adecvată. Producțiile în exces față de aceasta par a fi corelate cu o recuperare mai rapidă, cele mai mici cu o refacere mai lentă.

### Precauții speciale în cazul donatorilor sănătoși ce vor efectua mobilizarea CPSP

Mobilizarea CPSP nu generează un avantaj clinic direct la donatorii sănătoși și trebuie luată în considerare numai pentru transplantul de celule stem alogene.

Mobilizarea CPSP trebuie avută în vedere numai la donatorii care îndeplinesc criteriile de eligibilitate normale, clinice și de laborator pentru donarea de celule stem; o atenție deosebită trebuie acordată valorilor hematologice și prezenței bolilor infecțioase.

Siguranța și eficacitatea filgrastimului la donatorii sănătoși cu vârste < 16 ani sau >60 ani nu au fost evaluate.

După administrarea de filgrastim și leucafereză s-a observat trombocitopenie tranzitorie (trombocite <  $100 \times 10^9/l$ ) la 35% dintre subiecții studiați. Dintre aceștia, în două cazuri s-a raportat un număr de trombocite <  $50 \times 10^9/l$ , atribuit procedurii de leucafereză.

Dacă este necesară mai mult de o leucafereză, trebuie acordată o atenție deosebită donatorilor cu număr de trombocite <  $100 \times 10^9/l$  înaintea efectuării leucaferezei; în general, afereza nu trebuie efectuată dacă numărul trombocitelor este <  $75 \times 10^9/l$ .

Leucafereza nu trebuie efectuată la donatorii cărora li s-a administrat tratament anticoagulant sau care suferă de anomalii cunoscute ale hemostazei.

Donatorii cărora li se administrează G-CSF pentru mobilizarea CPSP trebuie monitorizați până când indicii hematologici revin la valori normale.

La donatorii sănătoși, s-au observat anomalii citogenetice tranzitorii în urma folosirii G-CSF. Nu se cunoaște importanța acestor modificări. Cu toate acestea, nu poate fi exclus riscul dezvoltării unei clone mieloide maligne. Se recomandă ca centrul de afereză să țină o evidență și să efectueze o supraveghere sistematică a donatorilor de celule stem pe o perioadă de cel puțin 10 ani, pentru a asigura monitorizarea siguranței pe termen lung.

### Precauții speciale în cazul primitorilor de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim

Datele actuale indică faptul că interacțiunile imunologice între grefele CPSP alogene și primitor pot fi asociate cu un risc crescut de boli acute și cronice grefă contra gazdă (BGcG), comparativ cu transplantul de măduvă osoasă.

## Precauții speciale în cazul pacienților NCS

Filgrastim nu trebuie administrat la pacienți cu neutropenie congenitală severă care dezvoltă leucemie sau la care există dovezi de evoluție spre leucemie.

### *Numărul de celule sanguine*

Pot apărea și alte modificări ale celulelor sanguine, inclusiv anemie și creșteri tranzitorii ale celulelor progenitoare mieloide, care necesită monitorizarea atentă a numărului de celule.

### *Transformarea în leucemie sau sindrom mielodisplazic*

Trebuie acordată o atenție deosebită în diagnosticarea neutropeniilor cronice severe (NCS), pentru a le diferenția de alte tulburări hematopoietice, cum sunt anemia aplastică, mielodisplazia și leucemia mieloidă. Înaintea tratamentului trebuie efectuată o hemogramă completă cu formula leucocitară și numărătoarea trombocitelor și o evaluare a morfologiei măduvei osoase și a cariotipului.

În studiile clinice, s-a observat o frecvență mică (aproximativ 3%) a sindroamelor mielodisplazice (SMD) sau a leucemiei la pacienți cu NCS, cărora li s-a administrat filgrastim. Această observație s-a făcut numai la pacienții cu neutropenie congenitală. SMD și leucemia sunt complicații naturale ale bolii și nu există o corelație sigură cu terapia cu filgrastim. Un subgrup de aproximativ 12% dintre pacienții cărora li s-au efectuat evaluări citogenetice normale la momentul inițial a prezentat ulterior anomalii, inclusiv monosomia 7, la evaluările repetate, de rutină. În prezent, nu se cunoaște cu exactitate dacă tratamentul pe termen lung la pacienții cu NCS predispune acești pacienți la anomalii citogenetice, SMD sau transformare leucemică. Se recomandă efectuarea unor examinări morfologice și citogenetice ale măduvei osoase la pacienți, la intervale regulate (aproximativ la intervale de 12 luni).

### *Alte precauții speciale*

Trebuie excluse cauzele de neutropenie tranzitorie, cum sunt infecțiile virale.

Hematuria a apărut frecvent, iar proteinuria a apărut la un număr mic de pacienți. Pentru a monitoriza aceste evenimente trebuie efectuate analize periodice ale urinei.

Siguranța și eficacitatea la nou-născuți și la pacienții cu neutropenie autoimună nu au fost stabilite.

## Precauții speciale în cazul pacienților cu infecția cu HIV

### *Numărul de celule sanguine*

Numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Unii pacienți pot răspunde foarte rapid și printr-o creștere considerabilă a numărului de neutrofile, în urma administrării dozei inițiale de filgrastim. Se recomandă ca NAN să fie măsurat zilnic, în primele 2-3 zile de administrare a filgrastimului. Ulterior, se recomandă ca NAN să fie măsurat cel puțin de două ori pe săptămână, în primele două săptămâni și apoi o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni în timpul terapiei de întreținere. În timpul administrării la intervale de două zile de doze de 30 MU/zi (300 μg/zi) de filgrastim, pot apărea fluctuații mari ale numărului absolut de neutrofile (NAN) al pacientului în timp. Pentru a determina valoarea minimă a NAN sau a valorii minime a NAN la care nu apar reacții adverse pentru un pacient, se recomandă ca probele de sânge să fie recoltate pentru determinarea NAN imediat înaintea oricărei administrări programate de filgrastim.

### *Riscul asociat cu dozele crescute de medicamente mielosupresive*

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia cauzate de tratamentele mielosupresive. Ca rezultat al posibilității administrării unor doze mai mari sau a unui număr mai mare

din aceste medicamente în timpul terapiei cu filgrastim, pacientul poate fi expus unui risc mai mare de apariție a trombocitopeniei și anemiei. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de celule sanguine (vezi mai sus).

#### *Infecții și afecțiuni maligne care provoacă mielosupresie*

Neutropenia poate fi determinată de infecții oportuniste ale măduvei osoase, cum sunt cele determinate de complexul *Mycobacterium avium* sau afecțiuni maligne cum este limfomul. La pacienții cu infecții ale măduvei osoase sau afecțiuni maligne, trebuie luată în considerare terapia adecvată pentru tratamentul afecțiunii subiacente, pe lângă administrarea de filgrastim pentru tratamentul neutropeniei. Nu s-au stabilit efectele filgrastimului în neutropenia cauzată de infecțiile măduvei osoase sau de afecțiunile maligne.

#### Toti pacienții

##### *Persoanele sensibile la latex*

Capacul acului acestei seringi preumplute conține un derivat de latex din cauciuc natural. Nu a fost depistat până acum latex din cauciuc natural în capacul acului. Cu toate acestea, nu a fost studiată utilizarea Zarzio soluție injectabilă în seringă preumplută la persoanele sensibile la latex, prin urmare există un risc potențial de reacții de hipersensibilitate care nu pot fi excluse complet.

#### Excipienți

Zarzio conține sorbitol (E420). Pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză nu ar trebui să li se administreze acest medicament decât dacă este imperios necesar.

Sugarii și copiii mici (cu vârsta sub 2 ani) nu pot fi încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză. Medicamentele (conținând fructoză) administrate intravenos pot pune în pericol viața și trebuie contraindicate la această populație, cu excepția cazului în care este imperios necesar clinic și nu sunt disponibile alte alternative.

O anamneză detaliată privind simptomele de intoleranță ereditară la fructoză trebuie efectuată fiecărui pacient înainte de administrarea acestui medicament.

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF), denumirea medicamentului administrat trebuie înregistrată în mod clar în fișa pacientului.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului în aceeași zi în care a fost efectuată chimioterapia citotoxică mielosupresivă nu au fost pe deplin stabilite. Având în vedere sensibilitatea celulelor mioide aflate în diviziune rapidă, la chimioterapia citotoxică mielosupresivă, utilizarea filgrastimului nu este recomandată pe o perioadă de 24 ore înainte și 24 ore după chimioterapie. Datele preliminare de la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu filgrastim și 5-fluorouracil indică faptul că gravitatea neutropeniei poate fi exacerbată.

Interacțiunile posibile cu alți factori de creștere hematopoietici și cu citokine nu au fost încă investigate în studii clinice.

Deoarece litiul facilitează eliberarea de neutrofile, este posibil să potențeze efectul filgrastimului. Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată în mod specific, nu există dovezi cu privire la faptul că asemenea interacțiuni ar fi dăunătoare.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea filgrastimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. S-a constatat o incidență crescută a pierderii embrionare la iepurii cu o expunere clinică mult mai mare și în prezența toxicității materne (vezi pct. 5.3). Există raportări în literatura de specialitate care demonstrează că filgrastimul traversează membrana placentară la femeile gravide.

Zarzio nu este recomandat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă filgrastim/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Un risc asupra nou-născuților/sugarilor nu poate fi exclus. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/opri tratamentul cu Zarzio, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

### Fertilitatea

Filgrastim nu a afectat performanțele de reproducere sau fertilitatea la masculii și femelele de șobolan (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Filgrastim poate avea o influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În urma administrării de filgrastim pot apărea amețeli (vezi pct. 4.8).

## **4.8 Reacții adverse**

### a. Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave efecte adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu filgrastim includ: reacție anafilactică, reacții adverse pulmonare grave (inclusiv pneumonie interstițială și SRDA), sindrom de permeabilitate capilară, splenomegalie/ruptură splenică severă, transformarea în leucemie sau sindrom mielodisplazic la pacienții cu NCS, BGcG la pacienții care primesc transfer alogen de măduvă osoasă sau transplant de celule progenitoare periferice și criză de siclemie la pacienții cu anemie falciformă.

Cele mai frecvente efecte adverse raportate sunt pirexia, durerea musculo-scheletică (care include durere osoasă, durere de spate, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletică, durere musculo-scheletică toracică, durere de ceafă), anemia, vărsăturile și greața. În studiile clinice efectuate la pacienți cu cancer, durerile musculo-scheletice au fost ușoare sau moderate la 10% dintre pacienți și severe la 3% dintre pacienți.

b. Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
<b>Infecții și infestări</b>		Sepsis Bronșită Infecție a tractului respirator superior Infecție a tractului urinar			
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Trombocitopenie Anemie	Splenomegalie <sup>a</sup> Valori scăzute ale hemoglobinei <sup>e</sup>	Leucocitoză <sup>a</sup>	Ruptură splenică <sup>a</sup> Criză de anemie falciformă <sup>a</sup>	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Hipersensibilitate Hipersensibilitate la medicament <sup>a</sup> Boala grefă contra gazdă <sup>b</sup>	Reacție anafilactică	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar <sup>a</sup> Valori crescute ale lactat dehidrogenazei sanguine	Hiperuricemie Valori crescute ale acidului uric sanguin	Valori scăzute ale glucozei din sânge Pseudogută <sup>a</sup> (Condrocalkinoză) Tulburări ale volumului de lichide	
<b>Tulburări psihice</b>		Insomnie			
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee <sup>a</sup>	Amețeli Hipoestezie Parestezie			
<b>Tulburări vasculare</b>		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială	Boală veno-ocluzivă <sup>d</sup>	Aortită Sindrom de permeabilitate capilară <sup>a</sup>	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Hemoptizie <sup>c</sup> Dispnee Tuse <sup>a</sup> Dureri orofaringiană <sup>a</sup> Epistaxis	Sindrom de detresă respiratorie acută <sup>a</sup> Insuficiență respiratorie <sup>a</sup> Edem pulmonar <sup>a</sup> Hemoragie pulmonară Boală pulmonară interstițială <sup>a</sup> Infiltrate pulmonare <sup>a</sup> Hipoxie		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree <sup>a</sup> Vărsături <sup>a</sup> Greață <sup>a</sup>	Dureri la nivel bucal Constipație <sup>a</sup>			
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Hepatomegalie Valori crescute ale fosfatazei alcaline	Valori crescute ale aspartatamino-transferazei Valori crescute ale gamaglutamil-transferazei		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Alopecie <sup>a</sup>	Erupecție cutanată tranzitorie <sup>a</sup> Eritem	Erupecție cutanată maculopapulară tranzitorie	Vasculită cutanată <sup>a</sup> Sindrom Sweet (dermatoză acută febrilă neutrofilică)	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Dureri musculo-scheletice <sup>c</sup>	Spasme musculare	Osteoporoză	Valori scăzute ale densității oaselor Exacerbarea artritei reumatoide	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Disurie Hematurie	Proteinurie	Glomerulonefrită Anomalii ale urinei	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Oboseală <sup>a</sup> Inflamație a mucoaselor <sup>a</sup> Pirexie	Durere toracică <sup>a</sup> Dureri <sup>a</sup> Astenie <sup>a</sup> Stare generală de rău <sup>c</sup> Edem periferic <sup>c</sup>	Reacție la locul injecției		

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>		Reacție la transfuzie <sup>e</sup>			

<sup>a</sup> Vezi punctul c (Descrierea reacțiilor adverse selectate)

<sup>b</sup> Au existat raportări de BGcG și decese la pacienți după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi punctul c)

<sup>c</sup> Include durere osoasă, durere de spate, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletică, durere musculo-scheletică toracică, durere de ceafă

<sup>d</sup> Cazurile au fost observate după punerea pe piață, la pacienți la care s-a efectuat transplant de măduvă osoasă sau mobilizarea CPSP

<sup>e</sup> Efecte adverse mai frecvente la pacienții cărora li s-a administrat filgrastim comparativ cu placebo și asociate cu sechelele afecțiunii maligne de bază sau cu chimioterapia citotoxică

#### c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Hipersensibilitate*

În studiile clinice și după punerea pe piață, s-au raportat reacții de tipul hipersensibilității, inclusiv anafilaxie, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee și hipotensiune arterială, care au apărut în cazul tratamentului inițial sau al tratamentelor ulterioare. În general, raportările au fost mai frecvente după administrarea i.v.. În unele cazuri, simptomele au reapărut cu întârziere, sugerând o relație cauzală. Tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt permanent la pacienții care prezintă o reacție alergică gravă.

##### *Efecte adverse pulmonare*

În studiile clinice și după punerea pe piață, în unele cazuri, s-au raportat reacții adverse pulmonare, inclusiv boală pulmonară interstițială, edem pulmonar și infiltrate pulmonare, care au evoluat spre insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie acută (SRDA), care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

##### *Splenomegalie și ruptură splenică*

În urma administrării de filgrastim au fost raportate cazuri de splenomegalie și ruptură splenică. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale (vezi pct. 4.4).

##### *Sindrom de permeabilitate capilară*

În condițiile de utilizare a factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare, s-au raportat cazuri de sindrom de permeabilitate capilară. Acestea s-au observat la pacienții cu boli maligne avansate, sepsis, care utilizau medicație chimioterapică multiplă sau în cursul aferezei (vezi pct. 4.4).

##### *Vasculită cutanată*

La pacienții tratați cu filgrastim s-a raportat vasculită cutanată. Nu se cunoaște mecanismul declanșării vasculitei la pacienții cărora li se administrează filgrastim. În cursul tratamentului de lungă durată s-a raportat vasculită la 2% dintre pacienții cu NCS.



### *Leucocitoza*

La 41% dintre donatori s-a observat leucocitoză (LEU > 50 x 10<sup>9</sup>/l), iar la 35% dintre donatori s-a observat trombocitopenie tranzitorie (trombocite < 100 x 10<sup>9</sup>/l) după administrarea de filgrastim și leucafereză (vezi pct. 4.4).

### *Sindrom Sweet*

S-au raportat cazuri de sindrom Sweet (dermatoză febrilă acută neutrofilică) la pacienții tratați cu filgrastim.

### *Pseudogută (condrocalcinoză)*

La pacienții cu cancer la care s-a administrat filgrastim s-a raportat pseudogută (condrocalcinoză).

### *BGcG*

Au existat raportări de BGcG și decese la pacienții cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### d. Copii și adolescenți

Datele provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții, cât și la copiii și adolescenții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, indicând că nu există diferențe asociate vârstei în ceea ce privește farmacocinetica filgrastimului. Singurul eveniment advers raportat în mod constant a fost durerea musculo-scheletică, neexistând diferențe față de experiența la pacienții adulți.

Datele pentru evaluarea aprofundată a utilizării filgrastimului la subiecți copii și adolescenți sunt insuficiente.

#### e. Alte grupe speciale de pacienți

##### *Utilizare geriatrică*

Nu s-au observat diferențe globale privind siguranța sau eficacitatea la subiecții cu vârsta peste 65 ani comparativ cu subiecții adulți mai tineri (cu vârsta > 18 ani) la care s-a administrat chimioterapie citotoxică, iar experiența clinică nu a identificat diferențe între răspunsurile înregistrate la pacienții vârstnici și pacienții adulți mai tineri. Datele pentru evaluarea utilizării filgrastimului la subiecți geriatrici în alte indicații aprobate pentru filgrastim sunt insuficiente.

##### *Pacienți copii și adolescenți cu NCS*

La pacienții cu neutropenie cronică severă la care se administrează tratament cronic cu filgrastim s-au raportat cazuri de scădere a densității osoase și osteoporoză.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Nu s-au stabilit efectele supradozajului cu filgrastim. După întreruperea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade în mod obișnuit cu 50% în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în 1-7 zile.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, factori de stimulare a coloniei, codul ATC: L03AA02

Zarzio este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

G-CSF uman este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile funcționale din măduva osoasă. Zarzio, conținând r-metHuG-CSF (filgrastim), determină creșteri marcate ale numărului de neutrofile în sângele periferic în decurs de 24 ore, cu creșteri minore ale numărului monocitelor. La unii pacienți cu NCS, filgrastim poate determina, de asemenea, o creștere minoră a numărului de eozinofile și bazofile circulante, comparativ cu numărul inițial; unii dintre acești pacienți pot prezenta eozinofilie sau bazofilie înainte de tratament. La dozele recomandate, creșterea numărului de neutrofile este dependentă de doză. Neutrofilele produse ca răspuns la filgrastim prezintă funcții normale sau crescute, fapt demonstrat de testele funcției chemotactice și fagocitare. După terminarea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în 1-7 zile.

Utilizarea filgrastimului la pacienți cărora li se administrează chimioterapie citotoxică duce la reduceri semnificative ale incidenței, severității și duratei neutropeniei și a neutropeniei febrile. Tratamentul cu filgrastim reduce semnificativ durata neutropeniei febrile, utilizarea antibioticelor și spitalizarea după chimioterapia de inducție pentru leucemie mieloidă acută sau terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă. Incidența febrei și a infecțiilor documentate nu a fost redusă în niciunul din cazuri. Durata febrei nu a fost redusă la pacienții cărora li s-a efectuat terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă.

Utilizarea filgrastimului, fie în monoterapie, fie după chimioterapie, mobilizează celulele progenitoare hematopoietice în sângele periferic. Aceste CPSP autologe pot fi recoltate și infuzate după terapia citotoxică cu doze mari, fie în locul, fie ca supliment al transplantului de măduvă osoasă. Infuzia de CPSP accelerează recuperarea hematopoietică, reducând durata riscului de complicații hemoragice și necesarul de transfuzii de trombocite.

Primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim au prezentat o recuperare hematologică semnificativ mai rapidă, ducând la o scădere semnificativă în timp a recuperării trombocitelor, nesuținută prin transfuzii plachetare, în comparație cu transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Un studiu european retrospectiv care a evaluat utilizarea G-CSF după transplantul de măduvă osoasă alogenă la pacienți cu leucemii acute a sugerat o creștere a riscului BGcG (boala grefă contra gazdă), a mortalității legate de tratament (MLT) și a mortalității când s-a administrat G-CSF. Într-un studiu internațional retrospectiv separat, la pacienți cu leucemie mieloidă acută și cronică, nu s-a evidențiat niciun efect asupra riscului de BGcG, MLT și de mortalitate. O meta-analiză a studiilor privind transplantul alogen, incluzând rezultatele a nouă studii clinice prospective randomizate, 8 studii retrospective și un studiu de caz controlat, nu a detectat un efect cu privire la riscurile de BGcG acută, BGcG cronică sau de mortalitate precoce legată de tratament.

<b>Riscul relativ (ÎÎ 95%) de BGcG și MLT În urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă</b>					
<b>Publicație</b>	<b>Perioada studiului</b>	<b>N</b>	<b>BGcG acută, de gradul II-IV</b>	<b>BGcG cronică</b>	<b>MLT</b>
Meta-analiză (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Studiu retrospectiv european (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Studiu retrospectiv internațional (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> Analiza include studii care implică transplantul de măduvă osoasă (MO) în timpul acestei perioade; unele studii au utilizat GM-CSF

<sup>b</sup> Analiza include pacienți cărora li s-a efectuat transplant de MO în timpul acestei perioade

*Utilizarea filgrastimului pentru mobilizarea CPSP la donatorii sănătoși, înainte de transplantul de CPSP alogene*

La donatorii sănătoși, o doză de 1 MU/kg/zi (10 µg/kg/zi) administrată subcutanat, timp de 4 -5 zile consecutiv, permite recoltarea a  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg din greutatea corporală a primitorului, la majoritatea donatorilor, după două leucafereze.

Utilizarea filgrastimului la pacienți, copii și adulți, cu NCS (neutropenie congenitală, ciclică și idiopatică, severă) induce o creștere susținută a NAN în sângele periferic și o scădere a infecțiilor și evenimentelor legate de acestea.

Utilizarea filgrastimului la pacienții cu infecție cu HIV menține numărul normal de neutrofile pentru a permite administrarea schemei de dozaj corespunzătoare medicamentelor antivirale și/sau altor medicamente mielosupresive. Nu există dovezi privind faptul că pacienții cu infecție cu HIV, tratați cu filgrastim, prezintă o creștere a replicării HIV.

La fel ca orice alți factori de creștere hematopoietici, G-CSF a demonstrat *in vitro* proprietăți stimulatorie asupra celulelor endoteliale umane.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Studii randomizate, în regim dublu-orb, cu doză unică și doză repetată, încrucișate, la 204 voluntari sănătoși au arătat că profilul farmacocinetic al Zarzio a fost comparabil cu cel al produsului de referință după administrarea subcutanată și intravenoasă.

### Absorbție

O doză unică de 0,5 MU/kg (5 µg/kg) administrată subcutanat a determinat concentrații serice maxime după un  $t_{max}$  de  $4,5 \pm 0,9$  ore (medie  $\pm$  DS).

## Distribuție

Volumul de distribuție în sânge este de aproximativ 150 ml/kg. În urma administrării subcutanate a dozelor recomandate, concentrațiile serice s-au menținut peste 10 ng/ml timp de 8-16 ore. Există o corelație liniară pozitivă între doză și concentrația serică de filgrastim, administrat fie intravenos, fie subcutanat.

## Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire serică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) al filgrastimului după doze unice administrate pe cale subcutanată a variat de la 2,7 ore (1,0 MU/kg, 10 μg/kg) la 5,7 ore (0,25 MU/kg, 2,5 μg/kg) și a fost prelungit după 7 zile de administrare la 8,5-14 ore, respectiv.

În urma administrării de filgrastim în perfuzie continuă pe o perioadă de până la 28 zile la pacienți în recuperare în urma transplantului autolog de măduvă osoasă, nu au existat dovezi de acumulare a medicamentului, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a avut valori comparabile.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Filgrastim a fost studiat în studii privind toxicitatea după doze repetate cu o durată de până la 1 an, care au arătat modificări ce pot fi atribuite efectelor farmacologice așteptate, care includ creșterea numărului de leucocite, hiperplazie mieloidă în măduva osoasă, hematopoieză extramedulară și splenomegalie. Toate aceste modificări au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

Efectele filgrastimului asupra dezvoltării prenatale au fost studiate la șobolani și iepuri. Administrarea intravenoasă (80 μg/kg/zi) a filgrastimului la iepuri în timpul perioadei de organogeneză a fost toxică la mamă și au fost observate o creștere a ratei avorturilor spontane, a pierderilor post-implantare și o scădere a numărului mediu de pui fătați vii și a greutateii fetale.

Pe baza datelor raportate pentru un alt medicament ce conține filgrastim, asemănător cu produsul filgrastim de referință, au fost evidențiate date comparabile și, în plus, o creștere a malformațiilor fetale la administrarea a 100 μg/kg/zi, o doză toxică pentru mamă care corespunde unei expuneri sistemice de aproximativ 50-90 de ori mai mare decât expunerile observate la pacienții tratați cu doza clinică de 5 μg/kg/zi. În acest studiu, doza la care s-a observat apariția efectelor adverse de toxicitate embriofetală a fost de 10 μg/kg/zi, ceea ce corespunde unei expuneri sistemice de aproximativ 3-5 ori mai mare decât expunerile observate la pacienții tratați cu doza clinică.

La șobolanii gestați nu a fost observată toxicitate maternă sau fetală la doze de până la 575 μg/kg/zi. Puii de șobolan la care s-a administrat filgrastim în perioadele peri-natală și de alăptare au manifestat o întârziere a diferențierii externe și o întârziere a creșterii ( $\geq 20$  μg/kg/zi) și o rată de supraviețuire ușor redusă (100 μg/kg/zi).

Nu au fost observate efecte ale filgrastimului asupra fertilității la șobolanii masculi sau femele.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid glutamic  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Zarzio nu trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Filgrastim diluat poate fi adsorbit pe materiale din sticlă sau din plastic, cu excepția cazului în care este diluat în soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) (vezi pct. 6.6).

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni.

După diluare: Stabilitatea chimică și fizică a soluției în timpul utilizării, diluată pentru perfuzie, a fost demonstrată timp de 24 ore, la 2°C-8°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de păstrare în timpul utilizării și condițiile înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

În perioada de valabilitate și în scopul utilizării în ambulatoriu, pacientul poate scoate medicamentul din frigider și lăsa la temperatura camerei (dar nu peste 25°C), o singură dată pentru maximum 72 ore. La sfârșitul acestei perioade, produsul nu trebuie pus înapoi în frigider și trebuie eliminat.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Seringă preumplută (sticlă de tip I) cu ac pentru injecție (din oțel inoxidabil), cu sau fără apărătoare de protecție, care conține 0,5 ml soluție.

Mărimi de ambalaj de 1, 3, 5 sau 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Partea interioară a capacului acului seringii poate conține cauciuc uscat (latex). Persoanele sensibile la latex trebuie să aibă o grijă deosebită cu Zarzio (vezi pct. 4.4).

Expunerea accidentală la temperaturi de congelare nu afectează în mod negativ stabilitatea filgrastimului.

Zarzio nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile de Zarzio sunt numai de unică folosință.

#### Diluare înaintea administrării (opțională)

Dacă este necesar, Zarzio poate fi diluat cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%).

Nu se recomandă diluarea la o concentrație finală < 0,2 MU/ml (2 μg/ml).

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații < 1,5 MU/ml (15 µg/ml) trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml.

Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 µg) trebuie administrate cu 0,2 ml din soluția de albumină serică umană 200 mg/ml (20%) Ph. Eur, adăugată.

Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), filgrastim este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, incluzând polivinilclorură, poliolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

#### Utilizarea seringii preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

Apărătoarea de siguranță pentru ac acoperă acul după injectare, pentru a preveni leziunile prin înțeparea cu acul. Aceasta nu afectează funcționarea normală a seringii. Apăsăți pistonul încet, uniform, până când s-a administrat întreaga doză și pistonul nu mai poate fi apăsător. În timp ce mențineți pistonul apăsător, scoateți seringă din pacient. Apărătoarea de siguranță pentru ac va acoperi acul când se eliberează pistonul.

#### Utilizarea seringii preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac

Administrați doza conform protocolului standard.

#### Eliminare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Zarzio 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

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

### Zarzio 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

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

EU/1/08/495/015  
EU/1/08/495/016

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 06 februarie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 noiembrie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

<{LL/AAAA}>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE– SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zarzio 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

Filgrastim

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități (echivalent cu 300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml (60 MU/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid glutamic, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile și sorbitol (E420). A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără apărătoare de siguranță pentru ac  
3 seringi preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac  
5 seringi preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac  
10 seringi preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Destinat unei singure utilizări. A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare subcutanată sau intravenoasă.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După diluare a se utiliza într-un interval de 24 ore.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/495/009  
EU/1/08/495/010  
EU/1/08/495/011  
EU/1/08/495/012

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zarzio 30 MU/0,5 ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE– SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zarzio 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

Filgrastim

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități (echivalent cu 480 micrograme) filgrastim în 0,5 ml (96 MU/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid glutamic, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile și sorbitol (E420). A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără apărătoare de siguranță pentru ac  
3 seringi preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac  
5 seringi preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac  
10 seringi preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Destinat unei singure utilizări. A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare subcutanată sau intravenoasă.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După diluare a se utiliza într-un interval de 24 ore.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zarzio 48 MU/0,5 ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE – SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU APĂRĂTOARE DE SIGURANȚĂ PENTRU AC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zarzio 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

Filgrastim

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități (echivalent cu 300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml (60 MU/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid glutamic, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile și sorbitol (E420). A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută cu apărătoare de siguranță pentru ac  
3 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac  
5 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac  
10 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Destinat unei singure utilizări. A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare subcutanată sau intravenoasă.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După diluare a se utiliza într-un interval de 24 ore.



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zarzio 30 MU/0,5 ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE – SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU APĂRĂTOARE DE SIGURANȚĂ PENTRU AC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zarzio 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

Filgrastim

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități (echivalent cu 480 micrograme) filgrastim în 0,5 ml (96 MU/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid glutamic, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile și sorbitol (E420). A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută cu apărătoare de siguranță pentru ac  
3 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac  
5 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac  
10 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Destinat unei singure utilizări. A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare subcutanată sau intravenoasă.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După diluare a se utiliza într-un interval de 24 ore.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zarzio 48 MU/0,5 ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ/SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU APĂRĂTOARE DE SIGURANȚĂ PENTRU AC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Zarzio 30 MU/0,5 ml injecție sau perfuzie

Filgrastim  
S.C./I.V.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ/SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU APĂRĂTOARE DE SIGURANȚĂ PENTRU AC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Zarzio 48 MU/0,5 ml injecție sau perfuzie

Filgrastim  
S.C./I.V.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Zarzio 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută**  
**Zarzio 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută**  
Filgrastim

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Zarzio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zarzio
3. Cum să utilizați Zarzio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zarzio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Zarzio și pentru ce se utilizează**

Zarzio este un factor de creștere al numărului globulelor albe din sânge (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) și aparține unui grup de proteine numite citokine. Factorii de creștere sunt proteine care sunt produse în mod natural în organism, însă pot fi produse și cu ajutorul biotehnologiei, pentru a fi utilizați ca medicament. Zarzio acționează încurajând măduva osoasă să producă mai multe globule albe sanguine.

Scăderea numărului de globule albe din sânge (neutropenie) poate apărea din mai multe motive și determină scăderea capacității organismului dumneavoastră de a lupta cu infecțiile. Zarzio stimulează măduva osoasă să producă rapid noi globule albe.

Zarzio poate fi utilizat:

- pentru a crește numărul de globule albe din sânge după tratamentul cu chimioterapie, pentru a preveni apariția infecțiilor;
- pentru a crește numărul de globule albe din sânge după un transplant de măduvă osoasă, pentru a preveni apariția infecțiilor;
- înaintea administrării unei doze crescute de chimioterapie, pentru a determina măduva osoasă să producă mai multe celule stem, care pot fi recoltate și vă pot fi reintroduse după tratament. Acestea pot fi recoltate de la dumneavoastră sau de la un donator. Celulele stem vor reveni apoi în măduva osoasă și vor produce globule sanguine;
- pentru a crește numărul de globule albe din sânge dacă aveți neutropenie cronică severă, pentru a preveni apariția infecțiilor;
- la pacienții cu infecție avansată cu HIV, pentru a reduce riscul de infecții.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zarzio

### Nu utilizați Zarzio

- dacă sunteți alergic la filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Zarzio, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Aveți grijă deosebită cu Zarzio în cazul în care ați avut vreodată o reacție alergică la latex.

Înainte de începerea tratamentului, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră **dacă aveți**:

- osteoporoză (o boală a oaselor)
- anemie falciformă, deoarece Zarzio poate provoca crize de anemie falciformă.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Zarzio dacă:

- prezentați dureri în partea superioară stângă a stomacului (abdominale), dureri în partea stângă sub coaste sau la nivelul vârfului umărului stâng [acestea pot fi simptome ale splinei mărite (splenomegalie) sau, posibil, ale rupturii de splină],
- observați sângerare sau învinețire neobișnuită [acestea pot fi simptome ale scăderii numărului de trombocite din sânge (trombocitopenie), cu capacitate redusă de coagulare a sângelui],
- dacă aveți semne de alergii apărute brusc cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflarea feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, dificultăți de respirație, respirație șuierătoare sau tulburări de respirație, acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (hipersensibilitate).
- prezentați aspect pufos la nivelul feței sau al gleznelor, sânge în urină sau urină de culoare maro sau observați că urinați mai puțin decât în mod obișnuit (glomerulonefrită).

Inflamarea aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul) a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

### Lipsa răspunsului la filgrastim

În cazul în care constatați lipsa de răspuns sau eșec în a menține răspunsul la tratamentul cu filgrastim, doctorul dumneavoastră va investiga motivele incluzând dezvoltarea de anticorpi care neutralizează activitatea filgrastimului.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze cu atenție, vezi pct. 4 din prospect.

Dacă sunteți un pacient cu neutropenie cronică severă, puteți prezenta riscul de a vă îmbolnăvi de cancer al sângelui (leucemie, sindrom mielodisplazic [SMD]). Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre riscul de a vă îmbolnăvi de cancer ale sângelui și despre analizele pe care trebuie să le efectuați. Dacă vă îmbolnăviți de cancer ale sângelui sau prezentați această probabilitate, nu trebuie să utilizați Zarzio, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă utilizarea acestuia.

Dacă sunteți donator de celule stem, trebuie să aveți vârsta cuprinsă între 16 și 60 ani.

### Aveți grijă deosebită la utilizarea altor produse care stimulează producția de leucocite

Zarzio face parte dintr-un grup de produse care stimulează producția de leucocite. Medicul dumneavoastră trebuie să noteze întotdeauna în mod clar produsul pe care îl utilizați.



### **Zarzio împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Zarzio nu a fost testat la femei gravide sau care alăptează.

Este important să spuneți medicului dacă:

- sunteți gravidă sau alăptați;
- credeți că puteți fi gravidă; sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Zarzio, vă rugăm să vă informați medicul.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă altfel, trebuie să opriți alăptarea dacă folosiți Zarzio.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Zarzio poate avea o influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acest medicament poate cauza amețeală. Este recomandabil să așteptați și să vedeți cum vă simțiți după ce luați Zarzio și înainte de a conduce vehicule sau a folosi utilaje.

### **Zarzio conține sorbitol**

Zarzio conține sorbitol (E420).

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză, o boală rară genetică, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să luați acest medicament. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu pot metaboliza acest medicament, care poate cauza reacții adverse grave.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră înainte de a primi acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate lua alimente sau băuturi dulci deoarece pot prezenta stare de rău, vărsături sau pot avea efecte neplăcute cum ar fi balonare, crampe stomacale sau diaree.

## **3. Cum să utilizați Zarzio**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cum se administrează Zarzio și cât trebuie să iau?**

Zarzio se administrează de obicei în țesutul situat imediat sub piele, sub formă de injecție zilnică (cunoscută drept injecție subcutanată). Se poate administra și prin injectare lentă zilnică într-o venă (cunoscută drept perfuzie intravenoasă). Doza uzuală variază în funcție de afecțiunea și greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât Zarzio trebuie să luați.

Pacienți la care s-a efectuat transplant de măduvă osoasă după chimioterapie:

În mod normal vi se va administra prima doză de Zarzio la cel puțin 24 ore după chimioterapie și la cel puțin 24 ore după transplantul de măduvă osoasă.

Dumneavoastră, sau persoana care vă îngrijește, puteți fi învățați cum se administrează injecțiile subcutanate, astfel încât veți putea să continuați tratamentul la domiciliu. Nu încercați să vă injectați singur dacă nu ați fost în prealabil instruit pentru aceasta de către personalul medical.

## **Cât timp va trebui să iau Zarzio?**

Va trebui să luați Zarzio până ce numărul de globule albe din sânge are o valoare normală. Se vor efectua analize de sânge în mod regulat pentru a monitoriza numărul de globule albe sanguine din organismul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va trebui să luați Zarzio.

### Utilizarea la copii

Zarzio se utilizează pentru tratamentul copiilor la care se administrează chimioterapie sau care prezintă un număr sever redus de globule albe din sânge (neutropenie). Dozele pentru copiii cărora li se administrează chimioterapie sunt aceleași cu cele pentru adulți.

## **Dacă utilizați mai mult Zarzio decât trebuie**

Nu creșteți doza pe care v-a recomandat-o medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați administrat mai mult decât trebuie, contactați medicul cât mai curând posibil.

## **Dacă uitați să utilizați Zarzio**

Dacă ați uitat o injecție, sau ați administrat prea puțin, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil. Nu luați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră în timpul tratamentului:**

- dacă prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți ale respirației, umflarea feței (anafilaxie), erupție trecătoare pe piele, erupție însoțită de mâncărime (urticarie), umflarea buzelor, a gurii sau a gâtului (angioedem) și scurtarea respirației (dispnee).
- dacă prezentați tuse, febră și dificultăți ale respirației (dispnee), deoarece aceasta poate fi un semn de sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA).
- dacă prezentați dureri în partea superioară stângă a stomacului (abdominale), dureri în partea stângă sub coaste sau la nivelul vârfului umărului, deoarece ar putea exista o problemă la nivelul splinei [mărirea splinei (splenomegalie) sau ruptură a splinei].
- dacă sunteți tratat pentru neutropenie cronică severă și eliminați urină cu sânge (hematurie). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze periodic teste ale urinei dacă prezentați această reacție adversă sau dacă se constată prezența de proteine în urină (proteinurie).
- dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:
  - umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, într-un mod rapid. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite sindrom de permeabilitate capilară care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.
- dacă prezentați o combinație între oricare dintre următoarele simptome:
  - febră sau frisoane sau o senzație puternică de frig, frecvență cardiacă crescută, confuzie sau dezorientare, dificultăți de respirație, durere sau disconfort extreme și tegumente transpirate sau umede și reci. Acestea ar putea fi simptomele unei afecțiuni numite "sepsis" (denumite și "septicemie"), o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului organism, care poate pune în pericol viața și necesită îngrijiri medicale urgente.

- dacă prezentați afectarea rinichilor (glomerulonefrită). S-a observat afectarea rinichilor la pacienții cărora li s-a administrat filgrastim. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați aspect pufos la nivelul feței sau al gleznelor, sânge în urină sau urină de culoare maro sau observați că urinați mai puțin decât în mod obișnuit.

O reacție adversă frecventă în urma utilizării filgrastimului este durerea la nivelul mușchilor sau al oaselor (durere musculo-scheletică), care poate fi ameliorată cu ajutorul medicamentelor standard pentru calmarea durerii (analgezice). La pacienții la care se efectuează transplant de celule stem sau de măduvă osoasă, poate apărea boala grefă contra gazdă (BGcG) – aceasta este o reacție a celulelor donatorului împotriva pacientului care primește transplantul; semnele și simptomele includ erupție la nivelul palmelor sau al tălpilei și ulceratii și inflamații la nivelul gurii, al intestinului, al ficatului, al pielii sau al ochilor, al plămânilor, al vaginului și al articulațiilor. La donatorii normali de celule stem se observă foarte frecvent creșterea numărului de globule albe din sânge (leucocitoză) și scăderea numărului de trombocite, ceea ce determină scăderea capacității de coagulare a sângelui (trombocitopenie); acestea vor fi monitorizate de medicul dumneavoastră.

#### **Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de trombocite, ceea ce determină scăderea capacității de coagulare a sângelui (trombocitopenie)
- număr scăzut de globule roșii din sânge (anemie)
- dureri de cap
- diaree
- vărsături
- greață
- cădere sau subțiere neobișnuită a părului (alopecie)
- oboseală (fatigabilitate)
- inflamație și umflare a mucoasei tractului digestiv, de la nivelul gurii până la nivelul anusului (inflamație a mucoaselor)
- febră (pirexie)

#### **Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- inflamație a plămânilor (bronșită)
- infecție a căilor respiratorii superioare
- infecție urinară
- scăderea poftei de mâncare
- probleme cu somnul (insomnie)
- amețelă
- senzație de sensibilitate scăzută, mai ales cutanată (hipoestezie)
- furnicături sau amorțeală a mâinilor sau picioarelor (parestezie)
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- tuse
- tuse cu sânge (hemoptizie)
- dureri la nivelul gurii și al gâtului (durere orofaringiană)
- sângerare nazală (epistaxis)
- constipație
- durere la nivelul gurii
- mărire a ficatului (hepatomegalie)
- erupție cutanată tranzitorie
- roșeață a pielii (eritem)
- spasme musculare
- durere la eliminarea urinei (disurie)
- durere în piept
- dureri
- slăbiciune generalizată (astenie)
- stare generală de rău

- mâini și picioare umflate (edem periferic)
- valori crescute ale anumitor enzime din sânge
- modificări ale parametrilor biochimici ai sângelui
- reacție la transfuzie

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- creșterea numărului de globule albe din sânge (leucocitoză)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- respingerea măduvei osoase transplantate (boala grefă contra gazdă)
- nivel ridicat al acidului uric în sânge, care poate cauza gută (hiperuricemie) (Valori crescute ale acidului uric sanguin)
- deteriorări ale ficatului provocate de blocarea vaselor mici de sânge din ficat (boală veno-ocluzivă)
- plămânii nu funcționează așa cum ar trebui, provocând lipsă de aer (insuficiență respiratorie)
- umflare și/sau lichid la nivelul plămânilor (edem pulmonar)
- inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială)
- anomalii la radiografia plămânilor (infiltrate pulmonare)
- sângerare la nivelul plămânilor (hemoragie pulmonară)
- absența absorbției oxigenului la nivelul plămânilor (hipoxie)
- erupție trecătoare pe piele cu aspect granulos (erupție maculopapulară trecătoare pe piele)
- boală care determină scăderea densității oaselor, făcându-le mai slabe, mai fragile și crescând probabilitatea de fractură (osteoporoză)
- reacții la locul de injectare

#### **Reacții adverse rare** (pot afecta până la 1 din 1.000 de persoane)

- durere severă la nivelul oaselor, pieptului, intestinului sau al articulațiilor (criză de anemie falciformă)
- reacție alergică bruscă, care pune viața în pericol (reacție anafilactică)
- durere și umflare a articulațiilor, asemănător cu manifestările din gută (pseudogută)
- modificarea modului în care organismul dumneavoastră reglează fluidele din corp, care poate da un aspect pufos (tulburări ale volumului de lichide)
- inflamarea vaselor de sânge din piele (vasculită cutanată)
- zone inflamate dureroase, de culoarea prunei, pe membre și uneori pe față și gât, însoțite de febră (Sindrom Sweet)
- înrăutățirea artritei reumatoide
- modificări neobișnuite ale urinei
- valori scăzute ale densității oaselor
- inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi punctul 2.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### **5. Cum se păstrează Zarzio**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta seringii după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Congelarea accidentală nu va altera Zarzio.

Seringa poate fi scoasă din frigider și lăsată la temperatura camerei (dar nu peste 25 °C), o singură dată pentru maxim 72 de ore. La sfârșitul acestei perioade, produsul nu trebuie pus înapoi în frigider și trebuie eliminat.

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări de culoare, opacizare sau particule; acesta trebuie să fie un lichid limpede, incolor sau ușor gălbui.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Zarzio**

- Substanța activă este filgrastim.  
Zarzio 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută: Fiecare seringă preumplută conține 30 MU filgrastim în 0,5 ml, echivalent cu 60 MU/ml.  
Zarzio 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută: Fiecare seringă preumplută conține 48 MU filgrastim în 0,5 ml, echivalent cu 96 MU/ml
- Celelalte componente sunt acid glutamic, sorbitol (E420), polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.
- Capacul acului seringii poate conține cauciuc natural uscat (latex).

### **Cum arată Zarzio și conținutul ambalajului**

Zarzio este o soluție injectabilă sau perfuzabilă limpede, incoloră până la ușor gălbuie, în seringă preumplută.

Zarzio este disponibil în ambalaje care conțin 1, 3, 5 sau 10 seringi preumplute, cu ac de injectare, cu sau fără apă de siguranță pentru ac.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

### **Fabricantul**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

---

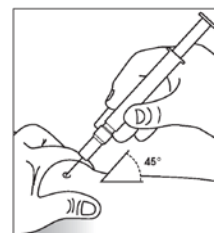
### **Instrucțiuni privind modul de autoinjectare**

Acest punct conține informații despre cum să vă faceți singuri injecțiile cu Zarzio. **Este important să nu încercați să vă injectați singur, cu excepția cazului în care ați fost special instruit de către medicul dumneavoastră sau de către asistentă.** Zarzio este furnizat cu sau fără apărătoare de siguranță pentru ac și medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum să îl utilizați. Dacă nu sunteți sigur despre cum să faceți injecția sau dacă aveți întrebări, cereți ajutorul medicului dumneavoastră sau asistentei.

1. Spălați-vă pe mâini.
2. Scoateți o seringă din cutie și îndepărtați capacul de protecție de pe acul pentru injectare. Seringile sunt marcate cu inele de gradare pentru a permite utilizarea parțială, dacă este necesară. Fiecare inel de gradare corespunde unui volum de 0,1 ml. Dacă este necesară utilizarea parțială a unei seringi, eliminați cantitatea de soluție nedorită, înainte de injectare.
3. Curățați pielea la locul de injectare utilizând un tampon cu alcool.
4. Formați un pli al pielii apucând pielea între degetul mare și degetul arătător.
5. Introduceți acul în pliul de piele cu o mișcare rapidă, fermă. Injectați Zarzio soluție așa cum v-a arătat medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

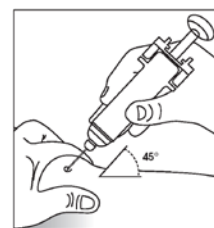
#### Seringa preumplută fără apărătoare de siguranță pentru ac

6. Continuând să țineți pielea strânsă între degete, apăsați pistonul lent și complet.
7. După ce ați injectat lichidul, scoateți acul și dați drumul la piele.
8. Puneți seringă utilizată în recipientul pentru deșeuri. Utilizați fiecare seringă numai pentru o singură injecție.



#### Seringa preumplută cu apărătoare de siguranță pentru ac

6. Continuând să țineți pielea strânsă între degete, apăsați pistonul încet, uniform, până când s-a administrat întreaga doză și pistonul nu mai poate fi apăsat. Nu dați drumul la piston!
7. După ce ați injectat lichidul, scoateți acul în timp ce continuați să țineți pistonul apăsat și apoi dați drumul la piele.
8. Dați drumul pistonului. Apărătoarea de siguranță a acului va acoperi acul rapid.
9. Aruncați orice produs neutilizat sau material rezidual. Utilizați fiecare seringă numai pentru o singură injecție.



---

### **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății**

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule. Expunerea accidentală la temperaturi de congelare nu afectează în mod negativ stabilitatea Zarzio.

Zarzio nu conține conservanți: Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile de Zarzio sunt numai de unică folosință.

Capacul acului seringii poate conține cauciuc natural uscat (latex) și nu trebuie manipulat de persoanele sensibile la această substanță.

#### Diluare înainte de administrare (opțională)

Dacă este necesar, Zarzio poate fi diluat cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). Zarzio nu trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu.

Nu se recomandă diluarea la o concentrație finală <0,2 MU/ml (2 µg/ml).

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații <1,5 MU/ml (15 µg/ml) trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml.

Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 µg) trebuie administrate cu 0,2 ml din soluția de albumină serică umană 200 mg/ml (20%) Ph. Eur, adăugată.

Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), filgrastim este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, incluzând polivinilclorură, poliolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

După diluare: Stabilitatea chimică și fizică a soluției în timpul utilizării, diluată pentru perfuzie, a fost demonstrată timp de 24 ore, la 2°C-8°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de păstrare în timpul utilizării și condițiile înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la 2 °C-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

#### Utilizarea seringii preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

Apărătoarea de siguranță pentru ac acoperă acul după injecție, pentru a preveni leziunile prin înțeparea cu acul. Aceasta nu afectează funcționarea normală a seringii. Apăsăți pistonul încet, uniform, până când s-a administrat întreaga doză și pistonul nu mai poate fi apăsător. În timp ce mențineți pistonul apăsat, scoateți seringă din pacient. Apărătoarea de siguranță pentru ac va acoperi acul când se eliberează pistonul.

#### Utilizarea seringii preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac

Administrați doza conform protocolului standard.

#### Eliminare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.