

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

**Skład:** Zarzio 30 mln j./0,5 ml: Każdy ml roztworu zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 600 mikrogramom [µg]) filgrastymu\*. Każda ampulko-strzykawka zawiera 30 mln j. (co odpowiada 300 µg) filgrastymu w 0,5 ml. Zarzio 48 mln j./0,5 ml: Każdy ml roztworu zawiera 96 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 960 mikrogramom [µg]) filgrastymu\*. Każda ampulko-strzykawka zawiera 48 mln j. (co odpowiada 480 µg) filgrastymu w 0,5 ml. \* rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), wytwarzany przez *E. coli* techniką rekombinacji DNA. Zawiera 50 mg/ml sorbitolu. **Wskazania:** (1) Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloblastycznemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi. (2) Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (PBPC). (3) U dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  i ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem. (4) Leczenie przewlekłej neutropenii (ANC  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, z doświadczeniem w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferazy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, z odpowiednim doświadczeniem w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych. Chemioterapia lekami cytotoksycznymi: Zalecana dawka: 0,5 mln j./kg/dobę (5 µg/kg/dobę). Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać  $\geq 24$  h po cytotoksycznej chemioterapii. Lek należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów i powrotu ich liczby do normy. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów łitych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że leczenie spełniające te kryteria będzie trwać do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być dłuższy (do 38 dni), zależnie od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii cytotoksycznej. U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną występuje przejściowe zwiększenie liczby neutrofilów, zwykle 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem. W celu uzyskania trwałej reakcji klinicznej nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do normy. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofilów nie jest zalecane. Lek można podawać codziennie we wstrzyknięciu sc. lub po rozcienieniu 5% roztworem glukozy w infuzji iv, codziennie przez 30 minut. W większości przypadków preferowane jest podanie sc. Droga podania leku zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej. Pacjenci poddawani leczeniu mieloblastycznemu poprzedzającemu przeszczepienie szpiku: Zalecana dawka początkowa: 1,0 mln j./kg/dobę (10 µg/kg/dobę). Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać  $\geq 24$  h po cytotoksycznej chemioterapii i  $\geq 24$  h po infuzji szpiku kostnego. Po ustąpieniu nadiru neutrofilów dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów wg następującego schematu: (1) Liczba neutrofilów  $> 1,0 \times 10^9/l$  przez 3 kolejne dni: zmniejszyć dawkę filgrastymu do 0,5 mln j./kg/dobę (5 µg/kg/dobę); (2) Następnie, jeśli liczba neutrofilów pozostaje  $> 1,0 \times 10^9/l$  przez następne 3 dni: przerwać podawanie filgrastymu. Jeśli ANC zmniejszy się do  $< 1,0 \times 10^9/l$  w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć, wg ww. wskazań. Filgrastym można podawać w infuzji dożyłnej przez 30 minut lub 24 godziny bądź w ciągłej infuzji podskónej przez 24 godziny. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy. Mobilizacja PBPC u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnym lub mieloblastycznemu przed przeszczepem autologicznym komórek PBPC: Mobilizacja PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii: 1,0 mln j./kg/dobę (10 µg/kg/dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferezy: 1 lub 2 zabiegi leukaferezy w dniu 5. i 6. są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne mogą być dodatkowe zabiegi leukaferezy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferezy. Mobilizacja PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej: 0,5 mln j./kg/dobę (5 µg/kg/dobę) podawane codziennie począwszy od 1. dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do normy. Leukaferezę należy wykonać w okresie, gdy ANC zwiększy się z  $< 0,5 \times 10^9/l$  do  $> 5,0 \times 10^9/l$ . U pacjentów niepoddawanych w przeszłości intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukafereza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się dodatkowe zabiegi leukaferezy. Lek w monoterapii można podawać w ciągłym wlewie sc. przez 24 h lub we wstrzyknięciu sc. W przypadku infuzji filgrastymu należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy. Po leczeniu mielosupresyjnym lek należy podawać we wstrzyknięciu sc. Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

przed alogenicznym przeszczepem PBPC: 1,0 mln j./kg/dobę (10 µg/kg/dobę) sc. przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować, jeśli to konieczne, do dnia 6, aby możliwe było pobranie 4 x  $10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc. biocy. Lek podawać we wstrzyknięciu sc. Ciężka przewlekła neutropenia: *Neutropenia wrodzona:* Początkowo 1,2 mln j./kg/dobę (12 µg/kg/dobę) w dawce pojedynczej lub jako dawki podzielone. *Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna:* Początkowo: 0,5 mln j./kg/dobę (5 µg/kg/dobę) w dawce pojedynczej lub jako dawki podzielone. *Dostosowanie dawki:* Lek należy podawać codziennie, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać  $> 1,5 \times 10^9/l$ . Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Do utrzymania odpowiedniej liczby neutrofilów konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach dawkę początkową można zwiększyć 2 razy lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, aby średnia liczba neutrofilów była między  $1,5 \times 10^9/l$  a  $10 \times 10^9/l$ . U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po podaniu dawki  $\leq 2,4$  mln j./kg/dobę (24 µg/kg/dobę). Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania filgrastymu w dawce  $> 2,4$  mln j./kg/dobę (24 µg/kg/dobę) u pacjentów z SCN. *Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna:* lek należy podawać we wstrzyknięciu sc. Zakażenie HIV: *Odwrocenie neutropenii:* Dawka początkowa: 0,1 mln j./kg/dobę (1 µg/kg/dobę) podawana codziennie i zwiększana max. do 0,4 mln j./kg/dobę (4 µg/kg/dobę). Lek należy podawać do chwili, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie (ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$ ). W badaniach u  $> 90\%$  pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach. U  $< 10\%$  pacjentów dla odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j./kg/dobę (10 µg/kg/dobę). *Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów:* Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Należy dostosować dawkę początkową i podawać co drugą dobę 30 mln j./dobę (300 µg/dobę). Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki, zależnie od ANC tak, aby utrzymywała się na poziomie  $> 2,0 \times 10^9/l$ . W badaniach dla utrzymania wartości ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$  konieczne było podawanie dawki 30 mln j./dobę (300 µg/dobę) przez 1-7 dni w tygodniu, średnio 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$  może być konieczne długotrwałe podawanie leku. Lek należy podawać sc. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie ma konieczności dostosowania dawki. Dzieci z SCN i nowotworem złośliwym: Skuteczność leczenia w programie badawczym była wyraźna dla tej grupy wiekowej, która obejmowała głównie większość pacjentów z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci z ciężką przewlekłą neutropenią. Bezpieczeństwo i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i u dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci są takie same, jak u dorosłych. *Osoby w podeszłym wieku:* Nie jest możliwe podanie zaleconego dawkowania. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** Specjalne ostrzeżenia/środki ostrożności: Zgłaszano przypadki nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne występujące po rozpoczęciu lub wznowieniu leczenia. U pacjentów z istotną klinicznie nadwrażliwością należy definitywnie zakończyć stosowanie leku. Lek nie podawać pacjentom z rozpoznaną w przeszłości nadwrażliwością na filgrastym lub pegfilgrastym. Po podaniu G-CSF zgłaszano działania niepożądane dotyczące płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc. Ryzyko może być większe u pacjentów z naciekami w płucach lub niedawnym przebiegiem zapaleniem płuc. Objawy płucne (np. kaszel, gorączka i duszność z objawami radiologicznymi) wskazujące na nacieki w płucach i pogorszenie czynności płuc, mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrych zaburzeń oddechowych dorosłych (ARDS). Należy wówczas odstawić filgrastym i wdrożyć odpowiednie leczenie. U pacjentów otrzymujących filgrastym lub pegfilgrastym zgłaszano przypadki kłębuszkowego zapalenia nerek, ustępującego zwykle po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu filgrastymu lub pegfilgrastymu. Zaleca się kontrolowanie wyników analizy moczu. Po podaniu G-CSF notowano występowanie zespołu przesiąkania włósnicek (z niedociśnieniem tętniczym, hipalbuminemią, obrzękami, zągęszczeniem krwi). Pacjentów z objawami zespołu przesiąkania włósnicek należy uważnie obserwować i zastosować leczenie objawowe, w tym np. intensywną opiekę medyczną. Po podaniu filgrastymu notowano przypadki pęknięcia śledziony (w tym zakończone zgonem). Należy brać pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i/lub pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części barku. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, a 3% pacjentów wymagało splenektomii. G-CSF może *in vitro* stymulować wzrost komórek szpikowych i niektórych komórek pozaszpikowych. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności filgrastymu w zespole mielodysplastycznym lub przewlekłej białaczce szpikowej, dlatego leku nie należy podawać w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na różnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej i w ostrej białaczce szpikowej. Są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową; zaleca się ostrożność. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności filgrastymu u osób  $< 55$  lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17), i inv(16)]. Podczas stosowania filgrastymu zgłaszano malofitykłość. Należy ścisłe

kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia. Jeśli u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią wystąpi malofitykłość (liczba płytek krwi  $< 100 \times 10^9/l$ ), należy rozważyć chwilowe wstrzymanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki. U  $< 5\%$  pacjentów otrzymujących dawki  $> 0,3$  mln j./kg/dobę (3 µg/kg/dobę) obserwowano  $100 \times 10^9/l$  lub więcej krwinek białych bez działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytózą tego stopnia. Podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli będzie  $> 50 \times 10^9/l$  po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC lek należy odstawić lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów zwiększy się do  $> 70 \times 10^9/l$ . Istnieje możliwość indukowania immunogenności. Częstość przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko filgrastymowi jest zwykle niewielka. Występują przeciwciała wiążące, jednak dotychczas ich występowanie nie wiąże się z działaniem neutralizującym. Specjalne ostrzeżenia/środki ostrożności w przypadku chorób współistniejących U pacjentów z *siępowatokrwiwnością lub niedokrwistością siępowatokrwiwną* podczas leczenia filgrastymem zgłaszano przełomy siępowatokrwińkowe prowadzące niekiedy do zgonu. Należy zachować ostrożność, zalecając filgrastym pacjentom z siępowatokrwiwnością lub niedokrwistością siępowatokrwiwną. U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie *osteoporozy*, otrzymujących ciągłe leczenie filgrastymem przez  $> 6$  miesięcy, może być wskazane monitorowanie gęstości kości. Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania. Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii: Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, gdyż nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może spowodować nasilenie działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry. Filgrastym w monoterapii nie wyklucza wystąpienia malofitykłości i niedokrwistości wywołanych przez chemioterapię o działaniu mielosupresyjnym. Możliwość zwiększenia dawki chemioterapii może zwiększyć ryzyko malofitykłości i niedokrwistości. Należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi i hematokrit. Należy zachować ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami chemioterapeutycznymi wywołujących ciężką malofitykłość. Zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania malofitykłości po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloblastycznej. Nie badano działania filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych. Filgrastym działa głównie na prekursorzy neutrofilów, powodując zwiększenie ich liczby. U pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u pacjentów otrzymujących intensywną radioterapię/chemioterapię lub u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku). Po zastosowaniu chemioterapii w dużych dawkach zgłaszano sporadyczne zaburzenia naczyniowe, w tym chorobę zarostowo-zakrzepową żył i zaburzenia objętości płynów. U pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepieniu szpiku zgłaszano przypadki choroby „przespęcz przeciwko gospodarzowi” (GvHD) i zgonów. Zwiększona aktywność krwiotwórcza szpiku w odpowiedzi na czynnik wzrostu wiązała się z przemijającymi patologicznymi wynikami obrazowania kości, co należy brać pod uwagę podczas interpretacji tych wyników. Po podaniu G-CSF zdrowym osobom i pacjentom z nowotworami złośliwymi zgłaszano zapalenie aorty (objawy: gorączka, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia, tj. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek), zwykle ustępujące po odstawieniu G-CSF. Brak badań porównawczych 2 metod mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią mielosupresyjną), więc trudno zalecać optymalną metodę. Wcześniejsze leczenie lekami cytotoksycznymi: Pacjenci, którzy przed podaniem filgrastymu w celu mobilizacji komórek PBPC przeżyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji tych komórek krwi, pozwalającej na uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ( $\geq 2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu, co pacjenci leczenia mniej intensywnie. Niektóre leki cytotoksyczne mają szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki tj. melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych mogą zmniejszać liczbę tych komórek. Jednak podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z filgrastymem skutecznie mobilizuje komórki progenitorowe. W razie przewidywanego przeszczepienia komórek PBPC zaleca się planowanie zabiegu mobilizacji komórek macierzystych na wczesnym etapie leczenia. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed podaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli liczba komórek progenitorowych jest niewystarczająca, należy rozważyć inne metody leczenia bez ich udziału. Analiza zwykłej liczby przeszczepionych komórek CD34<sup>+</sup> i szybkości regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na złożoną, lecz ciąglą zależność. Zalecenie minimalnej liczby  $\geq 2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg ustalono wg danych dotyczących zadowalającej odnowy hematologicznej. Używanie większych ilości komórek wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej – z wolniejszą regeneracją. Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośredniej korzyści klinicznej dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć tylko w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. Mobilizacja PBPC należy rozważyć tylko u dawców spełniających kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek

macierzystych, zwracając szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne. Nie oceniono bezpieczeństwa i skuteczności filgrastymu u dawców <16 lat lub >60 lat. U 35% analizowanych pacjentów notowano przemijającą mialopliktykowość (<100 × 10<sup>9</sup>/l) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy (u 2 osób liczba płytek krwi była <50 × 10<sup>9</sup>/l, co przypisywano leukaferazie). Jeśli konieczny jest więcej niż 1 zabieg leukaferazy, należy zwrócić uwagę na dawców z liczbą płytek krwi <100 × 10<sup>9</sup>/l przed wykonaniem leukaferazy. W zasadzie aferazy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi <75 × 10<sup>9</sup>/l. Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców z zaburzeniami hemostazy lub przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Dawców otrzymujących G-CSF w celu mobilizacji PBPC należy monitorować do czasu normalizacji parametrów hematologicznych. U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF notowano przejściowe zmiany cytogenetyczne o nieznanym znaczeniu. Nie można wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego kłonu mieloidnego. Ośrodek wykonujący aferzę powinien prowadzić rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przez ≥10 lat. **Biocyty alogeniczne komórek PBPC zmobilizowanych filgrastymem:** Interakcje immunologiczne między alogenicznymi przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym (w porównaniu z przeszczepem szpiku) ryzykiem ostrej i przewlekłej choroby GVHD. **SCN** Filgrastymu nie należy podawać osobom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinię się białaczka lub który wykazują oznaki rozwoju białaczki. Występują zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przejściowe zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, wymagające ścisłego monitorowania ilościowego. Należy zachować ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różniących je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, tj. niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i liczbą płytek oraz mielogram i badanie kariotypu. U pacjentów z SCN leczonych filgrastymem występowały (ok. 3%) zespoły mielodysplastyczne (MDS) lub białaczka (tylko u pacjentów z wrodzoną neutropenią). U ok. 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia powtórnie badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Nie wiadomo, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN skłania do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku (co ok. 12 miesięcy). **Inne środki ostrożności:** Należy wykluczyć przyczyny przejściowej neutropenii, tj. zakażenia wirusowe. Krwimoczą przed czystą, a białkomoczą występował u niewielkiej liczby pacjentów, dlatego należy regularnie wykonywać badanie moczu. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną. **Zakażenie HIV** Należy ściśle kontrolować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofili po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu oznaczać ANC codziennie, a następnie ≥2 razy w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, potem raz w tygodniu lub raz na 2 tygodnie w czasie leczenia podtrzymującym. Podczas stosowania przerywanych dawek filgrastymu, 30 mln j./dobę (300 µg/dobę) mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, należy pobierać krew do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu. Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia mialopliktykowości i niedokrwistości wywołanych terapią lekami mialosupresyjnymi. Z uwagi na możliwość otrzymania większej dawki lub liczby tych preparatów podczas leczenia filgrastymem, możliwe jest większe ryzyko mialopliktykowości i niedokrwistości. Zaleca się regularną kontrolę morfologii krwi. Neutropenia może być skutkiem naciekania szpiku przez zakażenia oportunistyczne, tj. wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, tj. chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekaniami szpiku kostny, należy oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie ustalono wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekaniami szpiku. Zarzecz zawiera sorbitol. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą go przyjmować, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Dziedziczna nietolerancja fruktozy może nie być jeszcze zdiagnozowana u niemowląt i małych dzieci (<2 lat), a leki (zawierające fruktozę) podawane *iv* mogą być groźne dla ich życia. Są one przeciwwskazane u tych dzieci, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i brak alternatywnych leków. Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z objawami z dziedzicznej nietolerancji fruktozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad. W celu poprawy identyfikacji czynników wzrostu kolonii granulocytów, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową stosowanego produktu leczniczego. **Działania niepożądane** *Bardzo często:* mialopliktykowość, niedokrwistość, ból głowy, biegunka, wymioty, nudności, łysienie, ból mięśniowo-szkieletowy, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, gorączka. *Często:* posocznica, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, powiększenie śledziony, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie aktywności LDH we krwi, bezsenność, zawroty głowy, niedociśnienie, czucie opaczne, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, krwopłucie, duszność, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, krwawienie z nosa, ból w jamie ustnej, zaparcie, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, wysypka, rumień, skurcze mięśni, ból podczas oddawania

moczu, krwiomoc, ból w klatce piersiowej, ból, osłabienie, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, reakcja na transfuzję. *Niezbędnie często:* leukocytoza, nadwrażliwość na lek, choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”, hiperurykemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, choroba zastawowo-zakrzepowa żył, zespół ostrej niewydolności oddechowej, niewydolność oddechowa, obrzęk płuc, krwotok płucny, śródmiąższowa choroba płuc, naciek w płucach, niedotlenienie, zwiększenie aktywności AspartAT, zwiększenie aktywności GGT, wysypka plamisto-grudkowa, osteoporoza, białkomoc, reakcja w miejscu wstrzyknięcia. *Rzadko:* pęknięcie śledziony, niedokrwistość sierpowato-krwinkowa z przełomem, reakcja anafilaktyczna, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, dna rzekoma (artropatia pirofosforanowa), zaburzenia objętości płynów, zapalenie aorty, zespół przesiekania włósniczek, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, zespół Sweeta (ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa), zmniejszenie gęstości kości, nasilenie objawów RZS, kłębuszkowe zapalenie nerek, nieprawidłowe parametry moczu. Pełny opis działań niepożądanych: patrz ChPL. Działania niepożądane można zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPŁ (Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl) lub do podmiotu odpowiedzialnego. **Podmiot odpowiedzialny:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria. **Pozwolenie KE nr:** EU/1/08/496/001-16. **Kategoria dostępności Rpz** (recepta zastrzeżona). Szczegółowa informacja o leku dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), <http://www.ema.europa.eu> i w Sandoz Polska Sp. z o.o., 02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 50 C, tel: 22 209 70 00, [www.sandoz.pl](http://www.sandoz.pl). Zarzecz® – cena detaliczna 30 mln j.m./05 ml 1 ampułkostrzykawką 92,30 PLN, dopłata pacjenta – 63,72 PLN; 48 mln j.m./0,5 ml 1 ampułkostrzykawką 130,51 PLN, dopłata pacjenta – 82,86 PLN; 30 mln j.m./ 0,5 ml 5 ampułkostrzykawkę 168,61 PLN, dopłata pacjenta – 12,89 PLN; 48 mln j.m./ 0,5 ml 5 ampułkostrzykawkę 260,23 PLN, dopłata pacjenta – 9,16 PLN. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

Zarzecz SIL 06.19

**Ziextenzo 6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkach. Skład:** 1 ampułkostrzykawką zawiera 6 mg pegfilgrastymu (wytworzony w komórkach *E. coli* techniką rekombinacji DNA, a następnie łączony z glikolem polietylenowym) w 0,6 mL roztworu do wstrzykiwań. Po uwzględnieniu jedynie zawartości białka stężenie wynosi 10 mg/mL (a po uwzględnieniu cząsteczek PEG wynosi 20 mg/mL). 1 ampułkostrzykawką zawiera sorbitol. **Wskazania:** Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu złośliwej choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych). **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Dawkowanie i sposób stosowania:** Leczenie powinno wdrażać i nadzorować lekarze z doświadczeniem w dziedzinie onkologii i/lub hematologii. Należy stosować 1 dawkę z 6 mg pegfilgrastymu (1 ampułkostrzykawką) w każdym cyklu chemioterapii podawanej ≥24 godzinę po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności pegfilgrastymu u dzieci. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. *Zaburzenia czynności nerek, w tym szczykowa niewydolność nerek* Nie zaleca się zmiany dawki. *Sposób podawania* Podanie podskórne (w udo, brzuch lub ramię). **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** W dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zanotować nazwę handlową podawanego leku. Dane kliniczne sugerują porównywalny czas do uzyskania poprawy w przebiegu ciężkiej neutropenii dla pegfilgrastymu i filgrastymu u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) występującą *de novo*. Nie określono długotrwałych skutków działania pegfilgrastymu w AML, więc lek należy stosować ostrożnie u tych pacjentów. G-CSF może stymulować wzrost komórek szpiku *in vitro*; podobny efekt *in vitro* może wystąpić dla niektórych komórek niepochodzących ze szpiku. Pegfilgrastymu nie należy stosować w zespołach mielodysplastycznych, przewlekłej białaczce pochodzenia szpikowego i wtórnej ostrej białaczce szpikowej ze względu na brak badań bezpieczeństwa i skuteczności. Należy zwrócić szczególną uwagę na odróżnienie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej i w AML. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności pegfilgrastymu u osób z AML występującą *de novo* w wieku <55 lat z wynikiem badania cytogenetycznego t(15; 17). Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności pegfilgrastymu u osób otrzymujących duże dawki chemioterapii. Leku nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii cytotoksycznej poza ustalone schematy dawkowania. Po podaniu G-CSF notowano działania niepożądane w obrębie płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc. Ich ryzyko może być większe u pacjentów z ostatnio przeżytymi zapaleniami znanymi naciekaniami w płucach lub zapaleniem płuc. Objawy płucne, tj. kaszel, gorączka i duszność występujące razem z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekanach zapalnych w płucach, pogorszenie wydolności oddechowej i zwiększenie liczby neutrofili mogą świadczyć o rozpoczynającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Lekarz podejmuje decyzję o odstawieniu pegfilgrastymu i rozpoczęciu odpowiedniego leczenia. Po podaniu filgrastymu i pegfilgrastymu notowano występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek ustępującego zwykle po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu podawania filgrastymu/pegfilgrastymu.

Należy kontrolować wyniki badania moczu. Po podaniu G-CSF notowano występowanie zespołu przesiekania włósniczek z takimi objawami, jak: niedociśnienie tętnicze, niedobory albumin we krwi, obrzęki i zgęszczenie krwi. Pacjentów z objawami zespołu przesiekania włósniczek należy uważnie obserwować i zapewnić im standardowe leczenie objawowe (w tym np. intensywną opiekę medyczną). Po podaniu pegfilgrastymu notowano zwykle bezobjawowe powiększenie śledziony i przypadki pęknięcia śledziony (kilka zakończonych zgonem). Należy uważnie kontrolować wielkość śledziony (np. badanie lekarskie, USG). Rozpoznanie pęknięcia śledziony należy rozważyć u pacjentów zgłaszających ból w lewym nadbrzuszu lub na szczycie barku. Sam pegfilgrastym nie zapobiega wystąpieniu trombocytopenii ani niedokrwistości spowodowanej stosowaniem pełnej dawki chemioterapii mialosupresyjnej, zgodnie z przepisaniem schematem dawkowania. Należy regularnie monitorować liczbę płytek krwi i hematokryt oraz zachować szczególną ostrożność podczas podawania chemioterapeutyków (pojedynczo lub w skojarzeniu), które mogą powodować ciężką trombocytopenię. U osób z cechą niedokrwistości sierpowato-krwinkowej lub z niedokrwistością sierpowato-krwinkową przełom choroby wiązały się ze stosowaniem pegfilgrastymu. Należy zachować ostrożność przepisyując im pegfilgrastym, monitorować właściwe parametry kliniczne i laboratoryjne z uwzględnieniem możliwości związku między podawaniem leku a powiększeniem śledziony i przełomami spowodowanymi zamknięciem naczyń krwionośnych. U <1% pacjentów otrzymujących pegfilgrastym liczbę leukocytów wynosiła ≥100 × 10<sup>9</sup>/l. Nie opisano zdarzeń niepożądanych bezpośrednio z tym związanymi. Zwiększenie liczby leukocytów jest przemijające (występuje zwykle 24-48 godzin po podaniu leku). Podczas leczenia należy regularnie oznaczać liczbę leukocytów. Jeśli będzie >50 × 10<sup>9</sup>/l po osiągnięciu spodziewanego nadiru, stosowanie leku należy natychmiast przerwać. Po rozpoczęciu lub w trakcie leczenia pegfilgrastymem zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. W razie klinicznie istotnej nadwrażliwości należy trwale odstawić lek. Nie należy podawać pegfilgrastymu pacjentom z nadwrażliwością na pegfilgrastym lub filgrastym w wywiadzie. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje alergiczne, należy zastosować odpowiednie leczenie z uważną obserwacją pacjenta przez kilka dni. Leczenie pegfilgrastymem rzadko wiązało się z wystąpieniem zagrożającego życia lub prowadzącego do zgonu zespołu Stevensa-Johnsona (SJS). W razie wystąpienia SJS u pacjenta leczonego pegfilgrastymem, w żadnym momencie nie wolno u niego wznowiać stosowania tego leku. Możliwe jest wystąpienie immunogenności. Częstość, z jaką powstają przeciwciała przeciwko pegfilgrastymowi, jest na ogół mała. Spodziewane jest powstanie przeciwciał wiążących; ale nie zaobserwowano, aby miały właściwości neutralizujące. Zapalenie aorty zgłaszano po podaniu G-CSF zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Notowano gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba leukocytów). Zapalenie aorty zdiagnozowano zwykle za pomocą TK i zwykle ustępowało po odstawieniu G-CSF. Nie przeprowadzono odpowiednich badań bezpieczeństwa i skuteczności pegfilgrastymu podawanego w celu mobilizacji prekursorowych komórek krwi u pacjentów i u zdrowych dawców. Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na terapię powodującą wzrost komórek było związane z przemijającymi patologicznymi gromadzeniem znacznika w scyntygraficznym obrazie kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników obrazowych szpiku. Ze względu na zawartość w leku sorbitolu należy brać pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie leków zawierających fruktozę (lub sorbitol) i pożywienia zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Lek zawiera <1 mmol sodu (23 mg) na 6 mg dawki, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane: Bardzo często:** ból głowy, nudności, ból kości. *Często:* trombocytopenia, leukocytoza, ból kostno-mięśniowy (ból mięśni, ból stawów, ból kończyn, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi), ból w miejscu wstrzyknięcia, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej. *Niezbędnie często:* przełom niedokrwistości sierpowato-krwinkowej, powiększenie śledziony, pęknięcie śledziony, reakcje nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka, obrzęk naczyń i naczynek, duszność, rumień, uderzenia gorąca, spadek ciśnienia), anafilaksja, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, zespół przesiekania włósniczek, zespół ostrej niewydolności oddechowej, działania niepożądane w obrębie płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc, naciek zapalny i zwłóknienia w płucach), krwiopłucie, zespół Sweeta (ostra dermataza z gorączką), zapalenie naczyń krwionośnych skóry, kłębuszkowe zapalenie nerek, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej, przemijające zwiększenie aktywności ALAT lub AspartAT. *Rzadko:* SJS, zapalenie aorty, krwotok płucny. Szczegółowe informacje na temat działań niepożądanych znajdują się w ChPL. Działania niepożądane należy zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPŁ: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl lub do podmiotu odpowiedzialnego. **Podmiot odpowiedzialny:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria. **Pozwolenie EU nr** EU/1/18/1327/001. **Kategoria dostępności:** Rpz - lek wydawany na receptę. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie w Sandoz Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 50C, 02-672 Warszawa, tel. 22 209 70 00, [www.sandoz.pl](http://www.sandoz.pl).

Ziextenzo SIL 12.19