ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zarzio 30 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze
Zarzio 48 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zarzio 30 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze
Jeder ml Lösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 600 Mikrogramm [µg]) Filgrastim*.
Jede Fertigspritze enthält 30 Mio.E. (entsprechend 300 µg) Filgrastim in 0,5 ml.

Zarzio 48 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze
Jeder ml Lösung enthält 96 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 960 Mikrogramm [µg]) Filgrastim*.
Jede Fertigspritze enthält 48 Mio.E. (entsprechend 480 µg) Filgrastim in 0,5 ml.

* mittels rekombinanter DNA-Technologie aus *E. coli* hergestellter rekombinanter methionylierter humaner Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (G-CSF).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E 420).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze (zur Injektion oder Infusion)
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden, und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht.

  Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim sind bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

- Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPCs).

- Bei Patienten, Kinder oder Erwachsene, mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten (ANC) von $\leq 0{,}5 \times 10^9$/l sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Filgrastim angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.

- Behandlung von andauernder Neutropenie (ANC $\leq 1{,}0 \times 10^9$/l) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere Maßnahmen zur Behandlung der Neutropenie unzureichend sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Filgrastim sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das besondere Fachkenntnisse in der Therapie mit G-CSF und in der Hämatologie besitzt und über entsprechende diagnostische Möglichkeiten verfügt. Die Mobilisierung und die Apherese-Prozesse sollten in Zusammenarbeit mit einem Onkologie-/Hämatologie-Zentrum erfolgen, das über angemessene Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt und in dem eine entsprechende Kontrolle der Zellzahl hämatopoetischer Stammzellen durchgeführt werden kann.

<u>Konventionelle zytotoxische Chemotherapie</u>

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag). Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden. In randomisierten klinischen Prüfungen wurde eine subkutane Dosis von 230 µg/m^2/Tag (4,0 bis 8,4 µg/kg/Tag) verwendet.

Die tägliche Therapie mit Filgrastim sollte so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. Nach konventioneller Chemotherapie solider Tumore, Lymphome und lymphatischer Leukämie kann mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen bis zum Erreichen dieser Kriterien gerechnet werden. Nach Induktions- und Konsolidierungstherapie einer akuten myeloischen Leukämie kann die Behandlungsdauer erheblich länger sein (bis zu 38 Tage), abhängig von Art, Dosierung und Behandlungsplan der verwendeten zytotoxischen Chemotherapie.

Bei Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, wird eine vorübergehende Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten typischerweise 1 - 2 Tage nach Beginn der Filgrastim-Behandlung beobachtet. Zur Erzielung eines anhaltenden Therapieerfolges sollte Filgrastim jedoch nicht abgesetzt werden, bevor der nach einer Chemotherapie zu erwartende Nadir überwunden ist und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder im Normalbereich liegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit Filgrastim, d. h. noch vor Erreichen des Nadirs, wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Filgrastim kann als tägliche subkutane Injektion oder verdünnt in 5%iger Glucoselösung als tägliche intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden (siehe Abschnitt 6.6). In den meisten Fällen ist die subkutane Anwendung vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen von Filgrastim angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser Dosierung. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die Mehrfachdosierung ist jedoch nicht geklärt. Die Art der Anwendung sollte entsprechend der individuellen klinischen Umstände gewählt werden.

<u>Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation</u>

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag). Die erste Behandlung mit Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmarktransplantation erfolgen.

Nachdem die Anzahl der neutrophilen Granulozyten den Nadir durchschritten hat, sollte die Tagesgabe von Filgrastim den Veränderungen im Blutbild wie folgt angepasst werden:

Anzahl neutrophiler Granulozyten	**Filgrastim Dosisanpassung**
> $1{,}0 \times 10^9$/l an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Reduktion auf 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag)
Danach, falls die ANC weitere 3 Tage > $1{,}0 \times 10^9$/l bleibt	Filgrastim absetzen
Falls die ANC im Verlauf der Behandlung wieder auf < $1{,}0 \times 10^9$/l abfällt, sollte die Filgrastim-Dosis wieder entsprechend der oben angegebenen Schritte erhöht werden.	
ANC = Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten (*absolute neutrophil count*)	

Art der Anwendung

Filgrastim kann als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder 24 Stunden oder als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden verabreicht werden. Filgrastim sollte in 20 ml 5%iger Glucoselösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

<u>Zur Mobilisierung von PBPCs bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer PBPCs unterziehen</u>

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der PBPCs beträgt 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) an 5 - 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Terminierung der Leukapherese: Meist sind 1 oder 2 Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen notwendig sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der PBPCs nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag) vom ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie und wird so lange fortgesetzt, bis der zu erwartende Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die ANC von < $0{,}5 \times 10^9$/l auf > $5{,}0 \times 10^9$/l ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

Art der Anwendung

Filgrastim zur Mobilisierung von PBPCs als Monotherapie:
Filgrastim kann als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder als subkutane Injektion verabreicht werden. Für Infusionen sollte Filgrastim in 20 ml 5%iger Glucoselösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Filgrastim zur Mobilisierung von PBPCs nach myelosuppressiver Chemotherapie:
Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

<u>Zur Mobilisierung von PBPCs bei gesunden Spendern vor allogener PBPC-Transplantation</u>

Dosierung

Zur Mobilisierung von PBPCs bei gesunden Spendern sollte Filgrastim in einer Dosis von 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) für 4 - 5 aufeinanderfolgende Tage angewendet werden. Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen und, falls notwendig, an Tag 6 fortgeführt werden, um 4×10^6 $CD34^+$-Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers zu gewinnen.

Art der Anwendung

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Dosierung

Kongenitale Neutropenie
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,2 Mio.E./kg/Tag (12 µg/kg/Tag) als Einzeldosis oder aufgeteilt in mehrere Dosen.

Idiopathische oder zyklische Neutropenie
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag) als Einzeldosis oder aufgeteilt in mehrere Dosen.

Einstellung der Dosis
Filgrastim sollte täglich als subkutane Injektion so lange angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von mehr als $1,5 \times 10^9$/l erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrecht zu erhalten. Nach 1 - 2-wöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis je nach Ansprechen des Patienten verdoppelt oder halbiert werden. Anschließend kann die Dosis alle 1 - 2 Wochen individuell angepasst werden, um die durchschnittliche Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen $1,5 \times 10^9$/l und 10×10^9/l zu halten. Bei Patienten mit schweren Infektionen kann eine schnellere Dosisanpassung erwogen werden. In klinischen Prüfungen sprachen 97 % der Patienten auf Dosen ≤ 24 µg/kg/Tag vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung mit Filgrastim von Patienten mit SCN mit Dosen von mehr als 24 µg/kg/Tag ist nicht geklärt.

Art der Anwendung

Kongenitale, idiopathische oder zyklische Neutropenie: Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Bei Patienten mit HIV-Infektion

Dosierung

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie
Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio.E./kg/Tag (1 µg/kg/Tag). Bis ein normaler Neutrophilenwert (ANC > $2,0 \times 10^9$/l) erreicht ist und auf diesem Niveau gehalten werden kann, ist die Dosis schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio.E./kg/Tag (4 µg/kg/Tag) zu erhöhen. In klinischen Studien sprachen > 90 % der Patienten auf diese Dosierung an und erreichten im Median innerhalb von 2 Tagen einen normalen Neutrophilenwert.

Bei einer kleinen Patientengruppe (< 10 %) waren Dosen von bis zu 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) erforderlich, um die Neutropenie zu behandeln.

Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte
Nach Behandlung der Neutropenie sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis für einen normalen Neutrophilenwert ermittelt werden. Initial wird eine Dosisanpassung auf eine Gabe von 30 Mio.E./Tag (300 µg/Tag) an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert bei > $2,0 \times 10^9$/l zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der ANC des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio.E./Tag (300 µg/Tag) an 1 - 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine ANC von > $2,0 \times 10^9$/l beizubehalten, wobei die

mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer ANC von > $2{,}0 \times 10^9$/l kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

Art der Anwendung

Behandlung einer bestehenden Neutropenie oder Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Ältere Menschen

Klinische Studien zu Filgrastim schlossen eine geringe Zahl älterer Patienten ein, allerdings wurden keine speziellen Studien in dieser Altersgruppe durchgeführt. Daher können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Studien mit Filgrastim bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion zeigten ein vergleichbares pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil des Arzneimittels, wie es bei gesunden Probanden beobachtet wird. Unter diesen Umständen ist eine Dosisanpassung daher nicht erforderlich.

Pädiatrische Anwendung bei SCN und Krebs

65 % der im SCN-Studienprogramm behandelten Patienten waren unter 18 Jahre alt. Die Wirksamkeit in dieser Altersgruppe, zu der der Großteil der Patienten mit kongenitaler Neutropenie gehörte, war offensichtlich. Für pädiatrische Patienten, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede im Sicherheitsprofil des Arzneimittels.

Daten aus klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar sind.
Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten sind dieselben wie für Erwachsene, die eine myelosuppressive zytotoxische Chemotherapie erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSFs) zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Indikationsübergreifende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Überempfindlichkeit

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurde Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, zu Beginn oder im Verlauf der Behandlung berichtet. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit ist Zarzio dauerhaft abzusetzen. Zarzio darf Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Filgrastim oder Pegfilgrastim in der Anamnese nicht verabreicht werden.

Pulmonale Nebenwirkungen

Nach Gabe von G-CSFs wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Lungenerkrankung, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie höher sein. Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS) sein. Filgrastim sollte in diesen Fällen abgesetzt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhalten hatten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Für gewöhnlich klangen Fälle einer Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder Absetzen von Filgrastim und Pegfilgrastim ab. Eine Überwachung mittels Urinanalysen wird empfohlen.

Kapillarlecksyndrom

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrome*), welches lebensbedrohlich sein kann, wenn es zu spät behandelt wird, berichtet, das durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration charakterisiert ist. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Splenomegalie und Milzruptur

Nach Gabe von Filgrastim wurden bei Patienten und gesunden Spendern Splenomegalien, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, sowie Milzrupturen beschrieben. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal. Deshalb sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte bei Spendern und/oder Patienten in Betracht gezogen werden, die über linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der Schulterspitze berichten. Es wurde festgestellt, dass bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie eine Verringerung der Filgrastim-Dosis das Fortschreiten der Milzvergrößerung verlangsamte oder verhinderte. Bei 3 % der Patienten erwies sich eine Splenektomie als erforderlich.

Malignes Zellwachstum

G-CSF können *in vitro* das Wachstum myeloischer Zellen fördern, und ähnliche Effekte lassen sich *in vitro* zum Teil auch an bestimmten nicht-myeloischen Zellen beobachten.

Myelodysplastisches Syndrom oder chronisch myeloische Leukämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom oder chronisch myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Filgrastim ist nicht zur Anwendung bei diesen Erkrankungen indiziert. Daher sollte die Unterscheidung einer Blastentransformation bei chronisch myeloischer Leukämie von einer akuten myeloischen Leukämie sehr sorgfältig vorgenommen werden.

Akute myeloische Leukämie

Aufgrund limitierter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) sollte Filgrastim nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit *de novo* AML < 55 Jahre mit guter Zytogenetik [t(8;21), t(15;17) und inv(16)] sind nicht belegt.

Thrombozytopenie

Bei mit Filgrastim behandelten Patienten wurde Thrombozytopenie beobachtet. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Herabsetzung der Dosis von Filgrastim sollte bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (bei Thrombozytenwerten $< 100 \times 10^9$/l).

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E./kg/Tag (3 µg/kg/Tag) wurde bei weniger als 5 % der Krebspatienten eine Anzahl weißer Blutzellen von 100×10^9/l und mehr beobachtet. Direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind nicht berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs 50×10^9/l übersteigen. Im Rahmen der Gabe von Filgrastim zur PBPC-Mobilisierung, sollte Filgrastim abgesetzt oder die Dosierung reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf $> 70 \times 10^9$/l steigt.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Die Raten der Bildung von Antikörpern gegen Filgrastim sind im Allgemeinen niedrig. Bindende Antikörper treten, wie bei allen Biologika zu erwarten, auf; allerdings wurden sie bisher nicht mit einer neutralisierenden Wirkung assoziiert.

<u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen</u>

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Sichelzellanlage und Sichelzellanämie

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet. Einige dieser Fälle verliefen letal. Daher sollten Ärzte bei der Verschreibung von Filgrastim bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie Vorsicht walten lassen.

Osteoporose

Bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose wird eine Überwachung der Knochendichte empfohlen, wenn die Behandlung mit Filgrastim länger als 6 Monate dauert.

<u>Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten</u>

Filgrastim sollte nicht angewendet werden, um die Dosis der zytotoxischen Chemotherapeutika über das empfohlene Dosierungsschema zu erhöhen.

Risiken bei hochdosierter Chemotherapie

Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit hochdosierter Chemotherapie angewendet werden, da zum Einen ein verbessertes Ansprechen von Tumoren auf eine solche Behandlung bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte, andererseits hohe Dosen an Chemotherapeutika zu verstärkten toxischen Wirkungen, einschließlich kardialen, pulmonalen, neurologischen und dermatologischen Wirkungen führen können (vgl. hierzu auch die Fachinformation der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

Auswirkungen einer Chemotherapie auf die Erythrozyten und Thrombozyten

Das Auftreten einer durch myelosuppressive Chemotherapie bedingten Thrombozytopenie und Anämie kann durch eine Behandlung mit Filgrastim allein nicht verhindert werden. Wegen der Möglichkeit, dass der Patient mit höheren Dosen an Chemotherapeutika behandelt wird (z. B. durch Dosen in voller Höhe entsprechend dem verschriebenen Dosierungsschema), kann für ihn ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Daher wird eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte und des Hämatokrits empfohlen. Mit besonderer Sorgfalt sollte bei Verabreichung von Chemotherapeutika, ob als Einzel- oder Kombinationstherapie, vorgegangen werden, die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von durch Filgrastim mobilisierten PBPCs den Schweregrad und die Dauer von Thrombozytopenien nach myelosuppressiver oder myeloablativer Chemotherapie verringert.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie bei Patienten mit Brust- und Lungenkrebs

In der Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurde das Auftreten von Myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) mit der Pegfilgrastim-Anwendung, einem alternativen G-CSF-Arzneimittel, in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie bei Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs in Zusammenhang gebracht. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Filgrastim und MDS/AML wurde nicht beobachtet. Dennoch sollten Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs auf Anzeichen und Symptome von MDS/AML überwacht werden.

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

Die Wirkung von Filgrastim bei Patienten mit wesentlich verminderter Anzahl myeloischer Stammzellen ist noch nicht untersucht worden. Da Filgrastim hauptsächlich auf die neutrophilen Vorläuferzellen wirkt, mit entsprechender Erhöhung der Neutrophilenwerte im Blut, kann das Ansprechen der Neutrophilen bei Patienten mit geringer Menge an Vorläuferzellen vermindert sein (z. B. bei solchen, die mit extensiver Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden oder bei einer Tumorinfiltration des Knochenmarks).

Gefäßerkrankungen einschließlich Venenverschlusskrankheit und Flüssigkeitsverschiebungen sind gelegentlich bei Patienten unter Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Transplantation beobachtet worden.

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD) und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehenden auffälligen Befunden in den Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab. Siehe auch Abschnitt 4.8.

<u>Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die sich einer PBPC-Mobilisierung unterziehen</u>

Mobilisierung

Es gibt innerhalb desselben Patientenkollektivs keine prospektiv randomisierten Vergleichsuntersuchungen der beiden empfohlenen Methoden zur Mobilisierung peripherer Stammzellen (Filgrastim allein oder in Kombination mit myelosuppressiver Chemotherapie). Der Grad der Unterschiede zwischen einzelnen Patienten und zwischen den Laborbestimmungen der $CD34^+$-Zellmengen erschwert einen direkten Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien. Da es aus diesem Grund schwierig ist, eine optimale Methode zu empfehlen, sollte die Wahl der geeigneten Mobilisierungsmethode jeweils unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsziele für den einzelnen Patienten erfolgen.

Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen

Bei Patienten, die zuvor sehr extensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelt wurden, kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPCs nicht ausreicht, um die empfohlene Minimalanzahl ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$-Zellen/kg) zu erzielen oder die Beschleunigung der Thrombozytenregeneration weniger stark ausgeprägt ist.

Einige zytotoxische Substanzen weisen eine besondere Toxizität auf die Blutstammzellen auf und können die Mobilisierung dieser Zellen negativ beeinflussen. Werden vor der beabsichtigten Mobilisierung der Stammzellen über längere Zeit Substanzen wie Melphalan, Carmustin (BCNU) und Carboplatin eingesetzt, so können diese die Ausbeute an Stammzellen vermindern. Dagegen hat sich die Gabe von Melphalan, Carboplatin oder BCNU in Kombination mit Filgrastim als förderlich für die Mobilisierung der Stammzellen erwiesen. Ist die Transplantation peripherer Blutstammzellen beabsichtigt, so sollte die Mobilisierung der Stammzellen in einer frühen Behandlungsphase des Patienten erfolgen. Bei solchermaßen behandelten Patienten sollte die Anzahl mobilisierter Stammzellen vor Durchführung einer hochdosierten Chemotherapie besonders beachtet werden. Wenn die Ausbeuten den oben ausgeführten Kriterien zufolge nicht ausreichend sind, so sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutstammzellen nicht erforderlich ist.

Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen

Bei der quantitativen Bestimmung der Progenitorzellen von mit Filgrastim behandelten Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit auf die zu verwendende Methode gelegt werden. Die Ergebnisse der $CD34^+$-Zellzahlbestimmung mittels Durchflusszytometrie hängen von der Genauigkeit der verwendeten Methodik ab. Empfehlungen von Zahlen, die auf den Untersuchungen anderer Laboratorien basieren, sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Statistische Auswertungen weisen auf eine zwar komplexe, jedoch in gleichbleibendem Verhältnis zueinander stehende Wechselbeziehung zwischen der Anzahl reinfundierter $CD34^+$-Zellen und der Plättchenregenerationsrate nach hochdosierter Chemotherapie hin.

Die Empfehlung einer Minimalanzahl von $\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$-Zellen/kg basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten, die zu einer angemessenen hämatologischen Regeneration führten. Darüber hinausgehende Mengen scheinen mit einer schnelleren Erholung, geringere Mengen mit einer langsameren Erholung zu korrelieren.

<u>Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei gesunden Spendern, die sich einer PBPC-Mobilisierung unterziehen</u>

Die Mobilisierung von PBPCs bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte nur zum Zweck allogener Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

Die Mobilisierung von PBPCs sollte nur bei Spendern in Betracht gezogen werden, die normale Einschlusskriterien bezüglich klinischer Daten und Laborwerte für die Stammzellspende erfüllen, wobei auf Blutbild und Infektionskrankheiten besonders zu achten ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim wurde bei gesunden Spendern < 16 Jahren oder > 60 Jahre nicht untersucht.

Bei 35 % der untersuchten Spender wurde nach Filgrastimapplikation und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenwerte < 100×10^9/l) beobachtet. Aus dieser Gruppe wurden zwei Fälle von Thrombozytenwerten < 50×10^9/l berichtet, welche dem Leukaphereseverfahren zugeschrieben wurden.

Wenn mehr als eine Leukapherese durchgeführt werden muss, sollten Spender mit Thrombozytenwerten < 100×10^9/l vor Leukapherese besonders engmaschig kontrolliert werden; im Allgemeinen sollte bei Thrombozytenwerten < 75×10^9/l keine Apherese durchgeführt werden.

Bei Spendern, die mit Antikoagulanzien behandelt werden oder die bekannte Störungen der Hämostase haben, sollte keine Leukapherese durchgeführt werden.

Spender, die G-CSFs zur Mobilisierung von PBPCs erhalten, sollten bis zur Normalisierung der Blutwerte beobachtet werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter PBPCs

Derzeitige Daten weisen darauf hin, dass immunologische Wechselwirkungen zwischen dem allogenen PBPC-Transplantat und dem Empfänger, im Vergleich zu einer Knochenmarktransplantation, mit einem erhöhten Risiko einer akuten und chronischen GvHD in Verbindung stehen können.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei SCN-Patienten

Filgrastim sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, die an Leukämie erkranken oder bei denen Anzeichen einer leukämischen Entwicklung vorliegen.

Blutbild

Andere Blutbildveränderungen, einschließlich Anämie und vorübergehender Anstieg von myeloiden Vorläuferzellen, können auftreten und erfordern sorgfältige Blutbildkontrollen.

Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

Besondere Sorgfalt sollte der Differentialdiagnostik der SCN gelten, um sie von anderen hämatopoetischen Erkrankungen wie aplastischer Anämie, Myelodysplasie und myeloischer Leukämie zu unterscheiden. Das komplette Blutbild mit Differentialblutbild einschließlich Thrombozyten sowie Knochenmark-Morphologie und Karyogramm sollten vor der Behandlung kontrolliert werden.

Bei einer geringen Anzahl (ca. 3 %) der Patienten mit SCN, die in klinischen Prüfungen mit Filgrastim behandelt wurden, traten myelodysplastische Syndrome (MDS) oder Leukämien auf. Diese Beobachtung erfolgte jedoch nur bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie. MDS und Leukämien sind natürliche Komplikationen der Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim ist unsicher. Ein Kollektiv von ca. 12 % der Patienten, die bei einer zytogenetischen Untersuchung am Studienbeginn normale Werte aufwiesen, zeigte bei einer routinemäßigen Wiederholung der Untersuchung Abnormalitäten, einschließlich einer Monosomie 7. Es ist derzeit nicht bekannt, ob eine Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN das Auftreten von zytogenetischen Abnormalitäten oder MDS oder den Übergang der Krankheit in eine Leukämie begünstigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (ungefähr alle 12 Monate) morphologische und zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks durchzuführen.

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

Fälle von vorübergehender Neutropenie, wie z. B. virale Infektionen, sollten ausgeschlossen werden.

Hämaturie trat häufig auf, Proteinurie bei einer geringen Anzahl Patienten. Der Harn sollte regelmäßig untersucht werden, um diese Ereignisse zu überwachen.

Erfahrungen über Sicherheit und Wirksamkeit bei Neugeborenen und bei Patienten mit Autoimmun-Neutropenie liegen nicht vor.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

Blutbild

Die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) sollte engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Einige Patienten können auf die Anfangsdosen von Filgrastim sehr schnell und mit einem erheblichen Anstieg der Neutrophilenzahl reagieren. Es wird empfohlen, die ANC während der ersten 2-3 Tage der Anwendung von Filgrastim täglich zu bestimmen. Danach wird empfohlen, die Neutrophilenzahl während der ersten beiden Wochen mindestens zweimal pro Woche und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie wöchentlich oder zweiwöchentlich zu kontrollieren. Während der intermittierenden Anwendung von 30 Mio.E./Tag (300 µg/Tag) Filgrastim können große Schwankungen der ANC auftreten. Um den jeweils tiefsten ANC-Wert oder Nadir eines Patienten zu bestimmen, wird empfohlen, die Blutproben zur Bestimmung der ANC unmittelbar vor der geplanten Gabe von Filgrastim zu entnehmen.

Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel

Die Behandlung mit Filgrastim allein schließt das Auftreten von Thrombozytopenie und Anämie als Folge einer myelosuppressiven Therapie nicht aus. Aufgrund der Möglichkeit, bei Anwendung von Filgrastim höhere Dosen oder eine größere Anzahl von myelosuppressiven Arzneimitteln geben zu können, kann für die so behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden empfohlen (siehe oben).

Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können

Neutropenien können auch eine Folge von knochenmarkinfiltrierenden opportunistischen Infektionen, wie *Mycobacterium avium*-Komplex, oder von malignen Erkrankungen, wie Lymphomen, sein.
Bei Patienten mit bekannter knochenmarkinfiltrierender Infektion oder maligner Erkrankung sollte, zusätzlich zur Anwendung von Filgrastim zur Behandlung der Neutropenie, eine geeignete Therapie der Grunderkrankung bedacht werden. Der Einfluss von Filgrastim auf Neutropenien, die durch knochenmarkinfiltrierende Infektionen oder maligne Erkrankungen bedingt sind, ist nicht abschließend geklärt.

Sonstige Bestandteile

Zarzio enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tage sind nicht endgültig belegt. Wegen der Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapie sollte Filgrastim innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach einer entsprechenden Chemotherapie nicht angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse bei einer geringen Anzahl Patienten, die gleichzeitig Filgrastim und 5-Fluorouracil erhielten, deuten darauf hin, dass das Ausmaß einer Neutropenie verstärkt werden kann.

Möglicherweise auftretende Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen sind im Rahmen klinischer Prüfungen bisher nicht untersucht worden.

Da Lithium die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, potenziert Lithium wahrscheinlich den Effekt von Filgrastim. Obwohl diese Wechselwirkung nicht direkt untersucht wurde, gibt es keine Hinweise auf eine Gefährdung durch diese Wechselwirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Es wurde bei einem hohen Mehrfachen der klinischen Exposition und mit gleichzeitig vorliegender maternaler Toxizität eine erhöhte Inzidenz einer Embryo-Letalität bei Kaninchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt Literaturberichte, in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendung von Zarzio während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Filgrastim/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zarzio verzichtet werden soll/die Behandlung mit Zarzio zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Filgrastim zeigte keinen Einfluss auf die Reproduktionsfähigkeit oder Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Filgrastim kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Filgrastim kann Schwindelgefühl auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Filgrastim auftreten können, sind unter anderem: anaphylaktische Reaktion, schwerwiegende pulmonale Nebenwirkungen

(einschließlich interstitieller Pneumonie und ARDS), Kapillarlecksyndrom, schwere Splenomegalie/Milzruptur, Übergang in myeodysplastisches Syndrom oder Leukämie bei SCN-Patienten, GvHD bei Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation oder eine Transplantation von Progenitorzellen aus dem peripheren Blut erhalten haben, sowie Sichelzellkrise bei Patienten mit Sichelzellanämie.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Pyrexie, Schmerzen des Bewegungsapparates (dies beinhaltet Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen), Anämie, Erbrechen und Übelkeit. In klinischen Studien bei Patienten mit Krebserkrankung waren Schmerzen des Bewegungsapparates bei 10 % leicht bis mäßig und bei 3 % der Patienten stark ausgeprägt.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Angaben in der nachstehenden Tabelle beziehen sich auf Meldungen von Nebenwirkungen aus klinischen Studien und der Anwendungsbeobachtung. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse gemäß MedDRA	**Nebenwirkungen**			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis Bronchitis Infektion der oberen Atemwege Harnwegs-infektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozyto-penie Anämie[e]	Spleno-megalie[a] Hämoglobin erniedrigt[e]	Leukozytose[a]	Milzruptur[a] Sichelzellanämie mit Krise Extramedulläre Hämatopoese
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit Arzneimittel-überempfindlichkeit[a] Graft-versus-Host-Reaktion[b]	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Appetit-losigkeit[e] Laktatde-hydrogenase im Blut erhöht	Hyperurikämie Harnsäure im Blut erhöht	Glukose im Blut erniedrigt Pseudogicht[a] (Pyrophosphat-Chondrocalcinose, Pyrophosphat) Flüssigkeitsverschie-bungen
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosig-keit		

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[a]	Schwindel Hypoästhesie Parästhesie		
Gefäß-erkrankungen		Hypertonie Hypotonie	Venenver-schlusskrankheit[d]	Kapillarlecksyn-drom[a] Aortitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptyse Dyspnoe Husten[a] Oropharyn-geale Schmerzen[a, e] Epistaxis	Akutes Atemnot-syndrom[a] Ateminsuffizienz[a] Lungenödem[a] Lungenblutung Interstitielle Lungenerkrankung[a] Lungeninfiltration[a] Hypoxie	
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Diarrhö[a, e] Erbrechen[a, e] Übelkeit[a]	Mund-schmerzen Obstipation[e]		
Leber- und Gallen-erkrankungen		Hepato-megalie Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Aspartatamino-transferase erhöht Gamma-Glutamyl-transferase erhöht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie[a]	Exanthem[a] Erythem	Makulopapulöses Exanthem	Kutane Vaskulitis[a] Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kungen	Schmerzen des Bewegungs-apparates[c]	Muskel-spasmen	Osteoporose	Knochendichte erniedrigt Verschlechterung einer bestehenden rheumatoiden Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harn-wege		Dysurie Hämaturie	Proteinurie	Glomerulonephritis Miktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit[a] Schleimhautent-zündung[a] Pyrexie	Schmerzen im Brustraum[a] Schmerzen[a] Asthenie[a] Unwohlsein[e] Peripheres Ödem[e]	Reaktion an der Injektionsstelle	

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion [e]		

[a] Siehe Abschnitt c (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)
[b] Bei Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt c).
[c] z. B. Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen
[d] Fälle wurden nach der Markteinführung bei Patienten mit Knochenmarktransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutstammzellen beobachtet.
[e] Unerwünschte Ereignisse mit höherer Inzidenz bei Filgrastim-Patienten im Vergleich zu Placebo und assoziiert mit den Folgeerscheinungen des zugrunde liegenden Malignoms oder der zytotoxischen Chemotherapie

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Unter Erst- oder Folgebehandlung mit Filgrastim sind in klinischen Studien und nach der Markteinführung Reaktionen vom Überempfindlichkeitstyp gemeldet worden, darunter Anaphylaxie, Exanthem, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie. Im Allgemeinen waren die Berichte nach i.v. Gabe häufiger. In einigen Fällen traten diese Symptome bei erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Bei Patienten, die eine schwerwiegende allergische Reaktion auf Filgrastim zeigen, ist das Arzneimittel dauerhaft abzusetzen.

Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach der Markteinführung sind pulmonale Nebenwirkungen aufgetreten, darunter interstitielle Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration, in einigen Fällen mit Ateminsuffizienz oder akutem Atemnotsyndrom (ARDS) mit potenziell tödlichem Ausgang im weiteren Verlauf (siehe Abschnitt 4.4).

Splenomegalie und Milzruptur

Nach Gabe von Filgrastim wurden Fälle von Splenomegalien und Milzrupturen beschrieben. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal (siehe Abschnitt 4.4).

Kapillarlecksyndrom

Es wurde nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet. Diese sind im Allgemeinen aufgetreten bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, bei Patienten, die mehrere chemotherapeutische Behandlungen erhalten oder sich einer Apherese unterzogen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Kutane Vaskulitis

Bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, ist kutane Vaskulitis beobachtet worden. Der Mechanismus von Vaskulitis bei Patienten, die Filgrastim erhielten, ist unbekannt. Unter Langzeitanwendung bei SCN trat bei 2 % der Patienten eine kutane Vaskulitis auf.

Leukozytose

Leukozytose (Leukozytenzahl > 50 × 10^9/l) trat bei 41 % der gesunden Spender auf, vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100 × 10^9/l) nach Filgrastim und Leukapherese bei 35 % der Spender (siehe Abschnitt 4.4).

Sweet-Syndrom

Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) sind bei mit Filgrastim behandelten Patienten gemeldet worden.

Pseudogicht (Pyrophosphat-Chondrocalcinose)

Bei Krebspatienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, sind Fälle von Pseudogicht (Pyrophosphat-Chondrocalcinose) gemeldet worden.

GvHD

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD) und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

d. Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse klinischer Studien bei Kindern und Jugendlichen deuten darauf hin, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen unter zytotoxischer Chemotherapie vergleichbar sind wie bei Erwachsenen und dass somit keine altersspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim bestehen. Die einzige durchgängig gemeldete Nebenwirkung waren Schmerzen des Bewegungsapparates, was sich mit der Erfahrung bei der erwachsenen Population deckt.

Zur weitergehenden Beurteilung der Anwendung von Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten vor.

e. Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine generellen Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen Studienteilnehmern über 65 Jahre und jüngeren Erwachsenen (> 18 Jahre) unter zytotoxischer Chemotherapie beobachtet, und auch die klinische Erfahrung hat keinen Hinweis auf solche Unterschiede ergeben. Zur Beurteilung der Anwendung von Filgrastim bei älteren Patienten in den anderen zugelassenen Indikationen von Filgrastim liegen keine ausreichenden Daten vor.

Kinder und Jugendliche mit SCN

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Neutropenie, die eine Langzeitbehandlung mit Filgrastim erhielten, wurden Fälle von verminderter Knochendichte und Osteoporose gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Filgrastim sind nicht bekannt. Das Absetzen der Filgrastimtherapie bewirkt in der Regel einen Rückgang der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten um 50 % in 1-2 Tagen und die Rückkehr auf normale Werte in 1-7 Tagen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, koloniestimulierende Faktoren, ATC-Code: L03AA02

Zarzio ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Der humane G-CSF ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Zarzio, das r-metHuG-CSF (Filgrastim) enthält, führt innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung zu einer deutlichen Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut, begleitet von gering ausgeprägter Erhöhung der Anzahl von Monozyten. Bei manchen SCN-Patienten kann Filgrastim einen geringen Anstieg der Anzahl der zirkulierenden Eosinophilen und Basophilen gegenüber den Ausgangswerten bewirken; einige dieser Patienten können bereits vor der Behandlung Eosinophilie oder Basophilie aufweisen. Die Erhöhung der Neutrophilenspiegel ist im empfohlenen Dosierungsbereich dosisabhängig. Wie in Versuchen gezeigt werden konnte, verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Filgrastim produzierten Neutrophilen über normale bis erhöhte chemotaktische und phagozytotische Eigenschaften. Nach Beendigung der Behandlung mit Filgrastim fallen die Neutrophilen-Spiegel im Blut binnen 1-2 Tagen wieder auf ca. die Hälfte ab und erreichen innerhalb von 1-7 Tagen normale Werte.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten, bei denen eine zytotoxische Chemotherapie durchgeführt wird, führt zu einer signifikanten Verringerung von Auftreten, Schweregrad und Dauer einer Neutropenie und des neutropenischen Fiebers. Die Behandlung mit Filgrastim verringert signifikant die Dauer neutropenischen Fiebers, den Antibiotikaeinsatz und die Hospitalisierung nach Induktionschemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myeloablativer Therapie mit nachfolgender Knochenmarktransplantation. Die Häufigkeit von Fieber und nachgewiesener Infektionen war in beiden Fällen nicht herabgesetzt. Die Fieberdauer war bei Patienten nach myeloablativer Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation nicht reduziert.

Die Anwendung von Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach vorausgehender Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut. Diese autologen PBPCs können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation wieder reinfundiert werden. Die Infusion von PBPCs beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen.

Empfänger allogener, durch Filgrastim mobilisierter PBPCs zeigten im Vergleich zur allogenen Knochenmarktransplantation eine signifikant schnellere hämatologische Regeneration, was zu einer deutlichen Verkürzung der natürlichen Thrombozytenregeneration führt.

Eine retrospektive europäische Studie untersuchte die Anwendung von G-CSF nach allogener Knochenmarktransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie. Diese Studie wies darauf hin, dass bei der Anwendung von G-CSF eine Erhöhung des Risikos von GvHD, behandlungsbedingter Mortalität (TRM) und Mortalität vorliegt. Bei einer separaten retrospektiven internationalen Studie bei

Patienten mit akuter und chronischer-myeloischer Leukämie wurde kein Einfluss auf GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Metaanalyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse aus 9 prospektiven randomisierten Studien, 8 retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger behandlungsbedingter Mortalität.

Relatives Risiko (95 %-KI) für GvHD und TRM nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarktransplantation					
Publikation	**Zeitraum der Studie**	**N**	**Akute Grad II - IV GvHD**	**Chronische GvHD**	**TRM**
Metaanalyse (2003)	1986 - 2001[a]	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europäische retrospektive Studie (2004)	1992 - 2002[b]	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationale retrospektive Studie (2006)	1995 - 2000[b]	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

[a] Die Analyse beinhaltete Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF
[b] Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

Anwendung von Filgrastim zur Mobilisierung von PBPCs bei gesunden Spendern vor allogener PBPC-Transplantation
Bei gesunden Spendern ermöglichte eine für 4-5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 1 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von $\geq 4 \times 10^6$ $CD34^+$-Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers nach zwei Leukapheresen.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten, Kinder oder Erwachsene, mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg der ANC im peripheren Blut und einen Rückgang von Infektionen und davon abhängigen Symptomen hervor.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit HIV-Infektion führt zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte und ermöglicht somit eine planmäßige Gabe eines antiviralen und/oder myelosuppressiven Arzneimittels. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die HIV-Replikation bei HIV-infizierten Patienten, die mit Filgrastim behandelt werden, erhöht ist.

Wie bei anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren beobachtet, zeigt auch G-CSF *in vitro* einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum menschlicher Endothelzellen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Randomisierte, doppelt verblindete Crossover-Studien mit Einmal- und Mehrfachgaben an 204 gesunden Probanden zeigten, dass das pharmakokinetische Profil von Zarzio dem des Referenzpräparats nach subkutaner und intravenöser Anwendung vergleichbar war.

Resorption

Nach subkutaner Einzelgabe von 0,5 Mio.E./kg (5 µg/kg) trat die maximale Serumkonzentration nach einer t_{max} von 4,5 ± 0,9 Stunden ein (Mittelwert ± Standardabweichung [SD]).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt etwa 150 ml/kg. Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8-16 Stunden

oberhalb von 10 ng/ml lagen. Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt.

Elimination

Die mediane Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$) von Filgrastim aus dem Serum bewegt sich nach subkutaner Einzelgabe in einem Bereich zwischen 2,7 Stunden (1,0 Mio.E./kg, 10 µg/kg) und 5,7 Stunden (0,25 Mio.E./kg, 2,5 µg/kg) und steigt nach 7-tägiger Behandlung auf 8,5-14 Stunden an.
Unter Dauerinfusion mit Filgrastim von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Filgrastim wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosen bis zu 1 Jahr lang untersucht. Die Studien zeigten Veränderungen, die auf die erwarteten pharmakologischen Wirkungen zurückzuführen sind, einschließlich Anstieg der Leukozyten, myeloischer Hyperplasie im Knochenmark, extramedullärer Granulopoese und Vergrößerung der Milz. All diese Veränderungen bildeten sich nach Beenden der Behandlung zurück.

Die Wirkungen von Filgrastim auf die pränatale Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. Die intravenöse (80 µg/kg/Tag) Verabreichung von Filgrastim an Kaninchen während der Organogenese war maternal toxisch und es wurden erhöhte Spontanaborte und Postimplantationsverluste sowie eine Reduzierung der mittleren Lebendwurfgröße und des fötalen Gewichts beobachtet.

Auf Grundlage der berichteten Daten für ein anderes Filgrastim-haltiges Arzneimittel, das dem Filgrastim-haltigen Referenzarzneimittel ähnlich ist, wurden vergleichbare Befunde plus ein Anstieg fötaler Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag beobachtet. Es handelt sich hierbei um eine maternal toxische Dosis, die einer systemischen Exposition von etwa dem 50- bis 90-Fachen der Exposition entspricht, die bei mit der klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag behandelten Patienten beobachtet wurde. Der *No Observed Adverse Effect Level* (Dosis, bei der im Tierexperiment noch Wirkungen beobachtet wurden) für embryo-fötale Toxizität betrug in dieser Studie 10 µg/kg/Tag, was einer systemischen Exposition von etwa dem 3- bis 5-Fachen der Exposition entspricht, die bei mit der klinischen Dosis behandelten Patienten beobachtet wurde.

Bei trächtigen Ratten wurde bei Dosen von bis zu 575 µg/kg/Tag keine maternale oder fötale Toxizität beobachtet. Die Nachkommen von Ratten, denen Filgrastim während der perinatalen Phase und der Säugezeit verabreicht wurde, zeigten eine Verzögerung der äußeren Differenzierung und des Wachstums (≥ 20 µg/kg/Tag) sowie eine leicht verringerte Überlebensrate (100 µg/kg/Tag).

Filgrastim hatte keine festgestellte Wirkung auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glutaminsäure
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Zarzio darf nicht mit Natriumchlorid-Lösung verdünnt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, sofern es nicht in 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung verdünnt wird (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 2 °C bis 8 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Rahmen der Haltbarkeit und für die ambulante Anwendung kann der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank nehmen und es einmalig bis zu 8 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahren. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Typ I Glas) mit Injektionsnadel (rostfreier Stahl) und Nadelschutzsystem, mit 0,5 ml Lösung.

Packungsgrößen mit 1, 3, 5 oder 10 Fertigspritzen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung ist die Lösung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Eine versehentliche Exposition gegenüber Temperaturen unterhalb des Gefrierpunkts hat keinen nachteiligen Effekt auf die Stabilität von Filgrastim.

Zarzio enthält kein Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Zarzio-Spritzen nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

<u>Verdünnung vor der Anwendung (optional)</u>

Zarzio kann bei Bedarf mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung verdünnt werden.

Verdünnungen auf eine Konzentration von < 0,2 Mio.E./ml (2 µg/ml) werden grundsätzlich nicht empfohlen.

Bei Patienten, die Filgrastim in einer Verdünnung mit Konzentrationen < 1,5 Mio.E./ml (15 µg/ml) erhalten, sollte Serum-Albumin vom Menschen (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden.

Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten Filgrastim-Gesamtdosen von unter 30 Mio.E. (300 µg) unter Hinzufügen von 0,2 ml einer 200 mg/ml (20 %) Albuminlösung vom Menschen gegeben werden.

Nach Verdünnung in einer 5%igen (50 mg/ml) Glucoselösung ist Filgrastim mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen einschließlich Polyvinylchlorid, Polyolefin (ein Kopolymer aus Polypropylen und Polyethylen) und Polypropylen kompatibel.

Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem

Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel nach der Injektion, um Nadelstichverletzungen vorzubeugen. Die normale Bedienung der Spritze wird hierdurch nicht beeinträchtigt. Den Kolben langsam und gleichmäßig herabdrücken, bis die gesamte Dosis gegeben worden ist und der Kolben nicht weiter herabgedrückt werden kann. Spritze mit weiterhin gedrücktem Kolben herausziehen. Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel, wenn der Kolben losgelassen wird.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zarzio 30 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/08/495/001
EU/1/08/495/002
EU/1/08/495/003
EU/1/08/495/004

Zarzio 48 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/08/495/005
EU/1/08/495/006
EU/1/08/495/007
EU/1/08/495/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Februar 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Österreich

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Österreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER KARTON – FERTIGSPRITZE MIT NADELSCHUTZSYSTEM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zarzio 30 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze

Filgrastim

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 30 Millionen Einheiten (entsprechend 300 Mikrogramm) Filgrastim in 0,5 ml (60 Mio.E./ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glutaminsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke und Sorbitol (E 420). Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze.

1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
3 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
5 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
10 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch. Packungsbeilage beachten.
Subkutane oder intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach der Verdünnung innerhalb von 24 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zarzio 30 Mio.E./0,5 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER KARTON – FERTIGSPRITZE MIT NADELSCHUTZSYSTEM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zarzio 48 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze

Filgrastim

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 48 Millionen Einheiten (entsprechend 480 Mikrogramm) Filgrastim in 0,5 ml (96 Mio.E./ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glutaminsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke und Sorbitol (E 420). Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze.

1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
3 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
5 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
10 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch. Packungsbeilage beachten.
Subkutane oder intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach der Verdünnung innerhalb von 24 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zarzio 48 Mio.E./0,5 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT NADELSCHUTZSYSTEM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zarzio 30 Mio.E./0,5 ml Injektion oder Infusion

Filgrastim
s.c./i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT NADELSCHUTZSYSTEM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zarzio 48 Mio.E./0,5 ml Injektion oder Infusion

Filgrastim
s.c./i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zarzio 30 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze
Zarzio 48 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze
Filgrastim

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zarzio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zarzio beachten?
3. Wie ist Zarzio anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zarzio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zarzio und wofür wird es angewendet?

Zarzio ist ein Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen (G-CSF: Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) und gehört zu einer Gruppe von Proteinen, die Zytokine genannt werden. Wachstumsfaktoren sind Eiweiße, die der Körper natürlicherweise selbst herstellt, die aber auch biotechnologisch zur Verwendung als Arzneimittel hergestellt werden können. Zarzio wirkt, indem es das Knochenmark zur verstärkten Bildung von weißen Blutkörperchen anregt.

Aus verschiedenen Gründen kann es dazu kommen, dass zu wenig weiße Blutkörperchen im Körper vorhanden sind (Neutropenie), sodass die Abwehrkräfte des Körpers geschwächt sind. Zarzio regt das Knochenmark dazu an, rasch neue weiße Blutkörperchen zu produzieren.

Mögliche Einsatzbereiche von Zarzio:

- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen nach einer Chemotherapie, um Infektionen vorzubeugen
- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen nach einer Knochenmarktransplantation, um Infektionen vorzubeugen
- vor einer Hochdosis-Chemotherapie, um das Knochenmark dazu anzuregen, mehr Stammzellen zu bilden, die dann entnommen und Ihnen nach der Behandlung gegeben werden. Diese Zellen können vom Chemotherapie-Patienten selbst oder von einem Spender stammen. Die Stammzellen wandern dann zurück ins Knochenmark und bewirken die Bildung neuer Blutzellen.
- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen bei schwerer chronischer Neutropenie, um Infektionen vorzubeugen
- bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, um das Infektionsrisiko zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zarzio beachten?

Zarzio darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Filgrastim oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zarzio anwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung, **wenn Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden:**
- Osteoporose (eine Knochenerkrankung)
- Sichelzellanämie, da Zarzio eine Sichelzellkrise auslösen kann

Bitte informieren Sie Ihren Arzt während der Behandlung mit Zarzio sofort, wenn Sie:
- linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen unterhalb des linken Brustkorbs oder in der linken Schulterregion bekommen (dies können Symptome einer vergrößerten Milz [Splenomegalie] oder möglicherweise eines Milzrisses sein).
- ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken (dies können Symptome für eine erniedrigte Blutplättchenzahl [Thrombozytopenie] mit einer verminderten Fähigkeit zur Blutgerinnung sein).
- plötzlich auftretende Zeichen einer Allergie, wie etwa Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht, Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge oder anderen Körperteilen, Kurzatmigkeit, pfeifende Atmung oder Atembeschwerden, bei sich feststellen, da es sich um Zeichen einer schweren allergischen Reaktion handeln könnte (Überempfindlichkeit).
- eine Aufschwemmung im Gesicht oder in den Knöcheln, Blut im Urin oder bräunlichen Urin oder weniger Wasserlassen als üblich bei sich bemerken (Glomerulonephritis).
- Symptome einer Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet) haben; dies wurde bei Krebspatienten und gesunden Spendern in seltenen Fällen berichtet. Mögliche Symptome sind Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen oder erhöhte Entzündungswerte. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie Ihren Arzt.

Verlust des Ansprechens auf Filgrastim

Wenn Sie einen Verlust des Ansprechens auf die Behandlung mit Filgrastim bei sich feststellen oder ein Ansprechen nicht aufrechterhalten können, wird Ihr Arzt die Gründe hierfür erforschen. Hierzu zählt die Untersuchung, ob Sie Antikörper, die die Wirkung von Filgrastim neutralisieren, gebildet haben.

Ihr Arzt könnte Sie engmaschiger überwachen wollen, siehe Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.

Wenn Sie eine schwere chronische Neutropenie haben, könnten Sie ein erhöhtes Risiko dafür haben, an Blutkrebs zu erkranken (Leukämie, myelodysplastisches Syndrom [MDS]). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Ihr Risiko, an Blutkrebs zu erkranken, und welche Tests deswegen gemacht werden sollten. Wenn Sie an Blutkrebs erkranken oder wahrscheinlich daran erkranken könnten, dürfen Sie nicht mit Zarzio behandelt werden, es sei denn, Ihr Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

Wenn Sie ein Stammzellspender sind, müssen Sie zwischen 16 und 60 Jahre alt sein.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die weißen Blutzellen stimulieren, ist erforderlich
Zarzio ist ein Arzneimittel aus einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Produktion der weißen Blutzellen stimulieren. Ihr medizinisches Fachpersonal sollte immer genau aufzeichnen, welches Arzneimittel Sie anwenden.

Anwendung von Zarzio zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Zarzio wurde bei schwangeren und stillenden Frauen nicht untersucht.
Die Anwendung von Zarzio während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist wichtig, Ihren Arzt darüber aufzuklären, wenn Sie:
- schwanger sind oder stillen;
- vermuten, schwanger zu sein; oder
- beabsichtigen, schwanger zu werden.

Wenn Sie während der Behandlung mit Zarzio schwanger werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Sofern Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gegeben hat, müssen Sie abstillen, wenn Sie Zarzio anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Zarzio kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Dieses Arzneimittel kann zu Schwindel führen. Es ist ratsam abzuwarten, wie Sie sich nach der Behandlung mit Zarzio fühlen, bevor Sie sich ans Steuer setzen oder Maschinen bedienen.

Zarzio enthält Sorbitol und Natrium

Zarzio enthält Sorbitol (E 420).

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Zarzio anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie ist Zarzio anzuwenden und wie viel sollte ich anwenden?

Zarzio wird üblicherweise einmal täglich als Spritze in die Gewebeschicht direkt unter der Haut (subkutane Injektion) gegeben. Es kann auch einmal täglich als langsame Injektion in die Vene (intravenöse Infusion) gegeben werden. Die übliche Dosis richtet sich nach Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt sagt Ihnen, wie viel Zarzio Sie nehmen sollten.

Patienten mit Knochenmarktransplantation nach Chemotherapie:
Normalerweise werden Sie Ihre erste Dosis Zarzio frühestens 24 Stunden nach Ihrer Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach Erhalt Ihres Knochenmarktransplantats erhalten.

Sie oder Ihre Betreuungsperson können darin geschult werden, wie eine subkutane Injektion zu geben ist, sodass Sie Ihre Behandlung zu Hause fortführen können. Allerdings sollten Sie dies nur versuchen, wenn Sie zuvor von Ihrem medizinischen Fachpersonal angemessen geschult worden sind.

Wie lange muss ich Zarzio anwenden?

Sie müssen Zarzio so lange anwenden, bis die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen wieder normal ist. Mit regelmäßigen Blutuntersuchungen wird die Zahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Körper überwacht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Zarzio anwenden sollen.

Anwendung bei Kindern

Zarzio wird bei Kindern angewendet, die mit einer Chemotherapie behandelt werden oder die an einer stark verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) leiden. Die Dosierung bei Kindern, die eine Chemotherapie erhalten, ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

Wenn Sie eine größere Menge von Zarzio angewendet haben, als Sie sollten

Erhöhen Sie nicht die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis. Wenn Sie glauben, dass Sie sich eine größere Menge von Zarzio injiziert haben, als Sie sollten, setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Wenn Sie die Anwendung von Zarzio vergessen haben

Wenn Sie eine Injektion versäumt haben oder sich zu wenig injiziert haben, setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt in Verbindung. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.
Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Benachrichtigen Sie unverzüglich während der Behandlung **Ihren Arzt,**

- wenn Sie eine allergische Reaktion bekommen, z. B. mit Schwächegefühl, Blutdruckabfall, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellungen im Gesicht (Anaphylaxie), Hautausschlag, juckenden Quaddeln (Urtikaria), Schwellungen von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen (Angioödem) oder Atemnot (Dyspnoe).
- wenn Sie Husten, Fieber und Schwierigkeiten beim Atmen (Dyspnoe) bekommen, da es sich hierbei um ein Anzeichen des akuten respiratorischen Distress-Syndroms (ARDS) handeln kann.
- wenn Sie Schmerzen im linken Oberbauch, links im Brustkorb oder in der Schulterspitze bekommen, da ein Problem mit Ihrer Milz vorliegen könnte (Vergrößerung der Milz [Splenomegalie] oder Milzriss).
- wenn Sie wegen schwerer chronischer Neutropenie behandelt werden und Blut im Urin haben (Hämaturie). Wenn Sie diese Nebenwirkung haben oder ein erhöhter Eiweißgehalt in Ihrem Urin festgestellt wird (Proteinurie), wird Ihr Arzt möglicherweise regelmäßig Ihren Urin untersuchen.
- wenn Sie irgendeine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken:
  - Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraumes und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.

Dies können Symptome eines Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.

- Wenn Sie an einer Kombination der folgenden Symptome leiden:
  - Fieber, Schüttelfrost oder starkes Kältegefühl, schneller Herzschlag, Verwirrtheit oder Orientierungsstörung, Kurzatmigkeit, extreme Schmerzen oder extremes Unbehagen und kaltfeuchte oder schweißbedeckte Haut.

  Dies könnten Symptome einer Erkrankung sein, die „Sepsis“ (auch „Blutvergiftung“) genannt wird, eine schwere Infektion mit einer den ganzen Körper betreffenden Entzündungsreaktion, die lebensbedrohlich sein kann und dringende ärztliche Hilfe erfordert.
- wenn bei Ihnen eine Nierenschädigung (Glomerulonephritis) auftritt. Bei Patienten, die Filgrastim erhalten haben, wurden Nierenschädigungen festgestellt. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Aufschwemmung im Gesicht oder in den Knöcheln, Blut im Urin oder bräunlichen Urin oder weniger Wasserlassen als üblich bei sich bemerken.

Eine häufige Nebenwirkung der Behandlung mit Filgrastim sind Schmerzen in den Muskeln oder Knochen (Schmerzen des Bewegungsapparates), die sich durch gängige Schmerzmittel (Analgetika) lindern lassen. Bei Patienten, die sich einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation unterziehen, kann eine sogenannte Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) auftreten. Hierbei handelt es sich um eine Reaktion der Zellen des Spenders (Graft) gegen die des Transplantatempfängers (Host), die durch folgende Anzeichen und Symptome gekennzeichnet ist: Hautausschlag auf den Handflächen oder Fußsohlen; Geschwüre und Wunden im Mund, im Darm, an der Leber, auf der Haut oder in den Augen, der Lunge, der Scheide oder den Gelenken. Bei gesunden Stammzellspendern kommt es außerdem sehr häufig zu einem Anstieg der Zahl weißer Blutkörperchen (Leukozytose) und zu einer Abnahme der Zahl der Blutplättchen und somit auch der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Thrombozytopenie). Diese Werte werden daher vom Arzt überwacht.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verringerte Zahl an Blutplättchen und dadurch verringerte Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Thrombozytopenie)
- verringerte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen
- Übelkeit
- ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare (Alopezie)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Schmerzen und Schwellungen der inneren Auskleidung des Verdauungstrakts vom Mund bis zum After (Schleimhautentzündung)
- Fieber (Pyrexie)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Lunge (Bronchitis)
- Infektion der oberen Atemwege
- Harnwegsinfektion
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen (Insomnie)
- Schwindel
- Verminderte Empfindungen, insbesondere der Haut (Hypoästhesie)
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Husten
- Bluthusten (Hämoptyse)
- Schmerzen im Mund und Hals (oropharyngeale Schmerzen)

- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Mundschmerzen
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Hautausschlag
- Rötung der Haut (Erythem)
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)
- Brustschmerzen
- Schmerzen
- allgemeine Kraftlosigkeit (Asthenie)
- allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Anschwellen der Hände und Füße (peripheres Ödem)
- Erhöhung der Blutwerte bestimmter Enzyme
- Veränderungen der Blutwerte
- Transfusionsreaktion

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- erhöhte Zahl weißer Blutkörperchen (Leukozytose)
- allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Abstoßung einer Knochenmarkspende (Graft-versus-Host-Reaktion)
- hohe Harnsäurekonzentrationen im Blut, die zu Gicht (Hyperurikämie) führen können (Harnsäure im Blut erhöht)
- Leberschäden durch Verstopfung der kleinen Venen in der Leber (Venenverschlusskrankheit)
- Lungenfunktionsstörung, die zu Atemnot führt (respiratorische Insuffizienz)
- Schwellung und/oder Wasser in der Lunge (Lungenödem)
- Entzündung der Lunge (interstitielle Lungenerkrankung)
- auffälliges Röntgenbild der Lunge (Lungeninfiltration)
- Blutungen in der Lunge (pulmonale Hämorrhagie)
- ungenügende Sauerstoffaufnahme in der Lunge (Hypoxie)
- unebener Hautausschlag (makulopapulöses Exanthem)
- Erkrankung der Knochen, die dazu führt, dass die Knochendichte abnimmt und die Knochen schwächer, spröder und anfälliger für Brüche werden (Osteoporose)
- Reaktion an der Injektionsstelle

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)
- starke Schmerzen in den Knochen, im Brustraum, im Darm oder in den Gelenken (Sichelzellanämie mit Krise)
- plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
- Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, ähnlich wie bei Gicht (Pseudogicht)
- Veränderung der körpereigenen Flüssigkeitsregulierung, die zu Aufschwemmung führen kann (Flüssigkeitsverschiebungen)
- Entzündung der Blutgefäße in der Haut (kutane Vaskulitis)
- pflaumenfarbene, verdickte, schmerzende Stellen an den Gliedmaßen, bisweilen auch im Gesicht und am Hals, begleitet von Fieber (Sweet-Syndrom)
- Verschlechterung einer bestehenden rheumatoiden Arthritis
- auffällige Veränderungen im Urin
- Abnahme der Knochendichte
- Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet), siehe Abschnitt 2
- Bildung von Blutzellen außerhalb des Knochenmarks (extramedulläre Hämatopoese).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zarzio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Spritze nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Ein unbeabsichtigtes Einfrieren schadet Zarzio nicht.

Die Spritze kann aus dem Kühlschrank genommen und höchstens einmal für 8 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahrt werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Verfärbung, Trübung oder Partikel – die Lösung muss klar und farblos bis leicht gelblich sein.
Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zarzio enthält

- Der Wirkstoff ist Filgrastim.
  Zarzio 30 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze: Jede Fertigspritze enthält 30 Mio.E. Filgrastim in 0,5 ml, entsprechend 60 Mio.E./ml.
  Zarzio 48 Mio.E./0,5 ml Injektionslösung oder Infusionslösung in einer Fertigspritze: Jede Fertigspritze enthält 48 Mio.E. Filgrastim in 0,5 ml, entsprechend 96 Mio.E./ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Glutaminsäure, Sorbitol (E 420), Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2. „Zarzio enthält Sorbitol und Natrium“.

Wie Zarzio aussieht und Inhalt der Packung

Zarzio ist eine klare, farblose bis schwach gelbliche Injektionslösung oder Infusionslösung in der Fertigspritze.

Zarzio ist in Packungen mit 1, 3, 5 oder 10 Fertigspritzen mit Injektionsnadel und Nadelschutzsystem erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

Hersteller

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

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

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

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

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

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

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

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

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 20 0600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

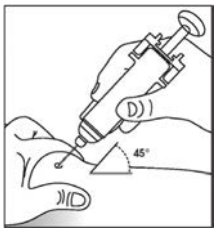
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Anleitung zur Selbstinjektion

Dieser Abschnitt enthält Informationen dazu, wie Sie sich selbst eine Injektion mit Zarzio geben. **Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst eine Injektion zu geben, wenn Sie keine spezielle Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten haben.** Zarzio ist mit Nadelschutzsystem erhältlich und Ihr Arzt oder eine Pflegekraft wird Ihnen zeigen, wie dieses verwendet wird. Wenn Sie nicht genau wissen, wie Sie sich die Injektion geben sollen, oder wenn Sie irgendwelche Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe.

Vorsicht: Nicht verwenden, wenn die Spritze auf eine harte Oberfläche gefallen ist oder nach dem Entfernen der Nadelschutzkappe heruntergefallen ist.

1. Waschen Sie sich die Hände.
2. Nehmen Sie eine Fertigspritze aus der Packung und entfernen Sie die Schutzkappe von der Injektionsnadel. Auf der Spritze befinden sich ringförmige Prägungen, damit Sie bei Bedarf eine Teilmenge entnehmen können. Jeder dieser Abmessungsringe entspricht einem Volumen von 0,1 ml. Wenn Sie nur einen Teil des Spritzeninhalts verwenden wollen, entfernen Sie vor der Injektion den nicht benötigten Teil der Lösung.
3. Reinigen Sie die Haut an der Einstichstelle mit einem Alkoholtupfer.
4. Greifen Sie mit Daumen und Zeigefinger eine Hautfalte.
5. Stechen Sie die Nadel mit einer zügigen, entschlossenen Bewegung in die Hautfalte. Injizieren Sie die Zarzio-Lösung so, wie es der Arzt Ihnen gezeigt hat. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.
6. Ohne Ihre Hautfalte loszulassen, drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig herab, bis die gesamte Dosis gegeben wurde und sich der Kolben nicht weiter herabdrücken lässt. Halten Sie den Kolben weiterhin gedrückt!
7. Wenn Sie die Flüssigkeit injiziert haben, ziehen Sie die Nadel mit weiterhin gedrücktem Kolben heraus und lassen Sie dann die Haut los.



8. Lassen Sie den Kolben los. Das Nadelschutzsystem schiebt sich schnell über die Nadel, um sie zu umschließen.
9. Entsorgen Sie alles nicht aufgebrauchte Arzneimittel und Abfallmaterial.
   Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vor der Anwendung ist die Lösung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Eine versehentliche Exposition gegenüber Temperaturen unterhalb des Gefrierpunkts hat keinen nachteiligen Effekt auf die Stabilität von Zarzio.

Zarzio enthält kein Konservierungsmittel: Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Zarzio-Spritzen nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Verdünnung vor der Anwendung (optional)

Zarzio kann bei Bedarf mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung verdünnt werden. Zarzio darf nicht mit Natriumchlorid-Lösungen verdünnt werden.

Verdünnungen auf eine Konzentration von < 0,2 Mio.E./ml (2 Mikrogramm/ml) werden grundsätzlich nicht empfohlen.

Bei Patienten, die Filgrastim in einer Verdünnung mit Konzentrationen < 1,5 Mio.E./ml (15 Mikrogramm/ml) erhalten, sollte Serum-Albumin vom Menschen (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden.

Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten Filgrastim-Gesamtdosen von unter 30 Mio.E. (300 Mikrogramm) unter Hinzufügen von 0,2 ml einer 200 mg/ml (20 %) Albuminlösung vom Menschen gegeben werden.

Nach Verdünnung in einer 5%igen (50 mg/ml) Glucoselösung ist Filgrastim mit Glas und einer Vielzahl von Kunststoffen einschließlich Polyvinylchlorid, Polyolefin (ein Kopolymer aus Polypropylen und Polyethylen) und Polypropylen kompatibel.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 2 °C bis 8 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem

Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel nach der Injektion, um Nadelstichverletzungen vorzubeugen. Die normale Bedienung der Spritze wird hierdurch nicht beeinträchtigt. Den Kolben langsam und gleichmäßig herabdrücken, bis die gesamte Dosis gegeben worden ist und der Kolben nicht weiter herabgedrückt werden kann. Die Spritze mit weiterhin gedrücktem Kolben herausziehen. Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel, wenn der Kolben losgelassen wird.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.