

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zarzio 30 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

Zarzio 48 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zarzio 30 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

1 ml lahust sisaldab 60 miljonit ühikut (600 mikrogrammi [µg]) filgrastiimi\*.

Üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi (µg)) filgrastiimi 0,5 ml-s.

Zarzio 48 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

Üks ml lahust sisaldab 96 miljonit ühikut (960 mikrogrammi [µg]) filgrastiimi\*.

Üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut (480 mikrogrammi [µg]) filgrastiimi 0,5 ml-s.

\* rekombinant-metionüül inimese granülotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (G-CSF) on toodetud r-DNA tehnoloogia abil *E. coli* bakteri tüves.

Teadaolevat toimet omav abiaine

1 ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus süstlis (süstamiseks või infusiooniks).

Selge, värvitu või veidi kollakas lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Neutropeenia kestuse lühendamine ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamine pahaloomuliste protsesside (v.a kroonilise müeloidse leukeemia ja müelodüsplastiliste sündroomide) raviks tsütotoksilist kemoteraapiat kehtestatud annustes saanud patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamine patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks.

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist kemoteraapiat saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

- Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre.
- Filgrastiimi pikaajaline manustamine neutrofiilide hulga suurendamiseks ning infektsioosete tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks raskekujulise kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastel või täiskasvanud patsientidel, kelle neutrofiilide absoluutarv on  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  ja on esinenud raskekujulisi või retsidiveeruvaid infektsioone.
- Püsiva neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) ravi kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Filgrastiimi tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, millel on kogemusi G-CSF-ravis ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduure tuleb teostada koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus sellel alal ja kus on võimalik korrektselt läbi viia hematopoeetiliste progenitoorrakkude hindamist.

### Tsütotoksiline keemiaravi kehtestatud annustes

#### *Annustamine*

Soovitatav filgrastiimi annus on 0,5 miljonit ühikut (5 mikrogrammi)/kg ööpäevas. Esimene filgrastiimi annus tuleb manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanselt annust 230 mikrogrammi/m<sup>2</sup> ööpäevas (4,0...8,4 mikrogrammi/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevast manustamist tuleb jätkata seni, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidleukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidleukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saanud patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast ravi alustamist filgrastiimiga neutrofiilide arvu mööduvat tõusu. Püsiva ravivastuse saamiseks tuleb ravi filgrastiimiga jätkata siiski seni, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimiga ravi enneaegne katkestamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

#### *Manustamisviis*

Filgrastiimi võib manustada subkutaanse süstena üks kord ööpäevas või intravenoosse infusioonina üks kord ööpäevas 30 minuti jooksul, lahjendatuna 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6). Enamikul juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamistee. Teatavad andmed uuringust ühekordse annuse manustamise kohta on näidanud, et intravenoosel manustamisel võib toime kestus lüheneda. Selle tulemuse kliiniline asjakohasus mitme annuse manustamise korral ei ole teada. Manustamistee tuleb valida konkreetsest kliinilisest juhust lähtudes.

### Müeloablatiivne ravi patsientidel koos järgneva luuüdi siirdamisega

#### *Annustamine*

Soovitatav filgrastiimi algannus on 1,0 miljon ühikut (10 mikrogrammi)/kg päevas. Esimene filgrastiimi annus tuleb manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat või vähemalt 24 tundi pärast luuüdi infusiooni.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi päevaannust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

<b>Neutrofiilide arv</b>	<b>Filgrastiimi annuse kohandamine</b>
> 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada 0,5 miljoni ühikuni (5 mikrogrammini)/kg päevas.
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l veel kolmel järjestikusel päeval	Katkestada filgrastiimi kasutamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul tasemeni < 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l, peab filgrastiimi annust taas suurendama vastavalt eelpool esitatud sammudele.	

### *Manustamisviis*

Filgrastiimi võib manustada intravenoosse infusioonina kas 30 minuti või 24 tunni jooksul või pideva subkutaanse 24-tunnise infusioonina. Filgrastiimi tuleb lahjendada 20 ml-s 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeersest verest separeeritud vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

### *Annustamine*

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus monoterapijana 1,0 miljon ühikut (10 mikrogrammi)/kg ööpäevas 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Leukafereesi ajad: sageli piisab 1 või 2 leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Muudel juhtudel võivad olla vajalikud täiendavad leukafereesid. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on soovitatav filgrastiimi annus 0,5 miljonit ühikut (5 mikrogrammi)/kg ööpäevas alates esimesest kemoterapiajärgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil leukotsüütide üldarv tõuseb  $< 0,5 \times 10^9/l... > 5,0 \times 10^9/l$ . Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab sageli ühest leukafereesist. Muudel juhtudel on soovitatav teha täiendavaid leukaferese.

### *Manustamisviis*

Filgrastiimi kasutamine üksi vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre: filgrastiimi võib manustada pideva subkutaanse 24-tunnise infusioonina või subkutaanse süstina. Infusiooniks tuleb filgrastiimi lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Filgrastiimi kasutamine vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre pärast müelosupressiivset kemoterapiat:  
Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel enne vereloome tüvirakkude allogeenset siirdamist

### *Annustamine*

Tervetele doonoritele manustatakse vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks filgrastiimi 1,0 miljon ühikut (10 mikrogrammi)/kg päevas 4...5 järjestikuse päeva jooksul. Leukafereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

### *Manustamisviis*

Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

### *Annustamine*

*Kaasasiindinud neutropeenia:*

Soovitatav algannus on 1,2 miljonit ühikut (12 mikrogrammi)/kg päevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

### *Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia:*

Soovitav algannus on 0,5 miljonit ühikut (5 mikrogrammi)/kg päevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

### *Annuse kohandamine:*

Filgrastiimi manustatakse iga päev subkutaanse süstena, kuni neutrofiilide arv on tõusnud püsivalt üle taseme  $1,5 \times 10^9/l$ . Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik ravimi pikaajaline igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel võib annust iga 1...2 nädala järel individuaalselt korrigeerida, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus  $1,5 \times 10^9/l...10 \times 10^9/l$ . Raskekujuliste infektsioonidega patsientidel võib olla näidustatud kiirem annuse suurendamise ajakava. Kliinilistes uuringutes saavutati 97% ravile allunud patsientidest täielik ravivastus annusega  $\leq 24$  mikrogrammi/kg päevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 24 mikrogrammi/kg päevas ei ole kindlaks tehtud.

### *Manustamisviis*

Kaasasündinud, idiopaatiline või tsükliline neutropeenia: Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

### HIV-infektsiooniga patsiendid

### *Annustamine*

#### *Neutropeenia korrigeerimine:*

Filgrastiimi soovitatav algannus on 0,1 miljonit ühikut (1 mikrogramm)/kg ööpäevas, mida tiitritakse maksimaalse annuseni 0,4 miljonit ühikut (4 mikrogrammi)/kg ööpäevas, kuni neutrofiilide arv on tõusnud püsivalt üle taseme  $2,0 \times 10^9/l$ . Kliinilistes uuringutes saadi nende annuste kasutamisel ravivastus  $> 90\%$  patsientidest ning mediaanaeg neutropeenia pöördumise saavutamiseks oli 2 päeva.

Väikesel arvul patsientidest ( $< 10\%$ ) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 miljonit ühikut (10 mikrogrammi)/kg päevas.

#### *Neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks:*

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleks kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Esialgse annuse kohandamisena soovitatakse manustamist üle päeva annuses 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi) ööpäevas. Vajadusel võib annuseid edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Kliinilistes uuringutes oli vaja manustada 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi) päevas 1...7 päeval nädalas, et säilitada neutrofiilide absoluutarvu tasemel  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Annustamissageduse mediaan oli 3 korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks tasemel  $> 2,0 \times 10^9/l$  võib olla vajalik pikaajaline ravi.

### *Manustamisviis*

Neutropeenia pööramine või normaalse neutrofiilide arvu säilitamine: Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

### Eakad

Filgrastiimiga teostatud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid selle rühmaga ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud ja seetõttu ei saa spetsiifilisi annustamissoovitusi esitada.

## Neerufunktsiooni kahjustus

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raskekujulise neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel tavapärasest. Seetõttu annuse kohandamine nimetatud asjaoludel ei ole vajalik.

## Raskekujulise kroonilise neutropeenia ja pahaloomuliste kasvajate ravi lastel

Raskekujulise kroonilise neutropeenia uuringuprogrammis uuritud patsientidest oli 65% alla 18-aastased. Ravi efektiivsus ilmnis selgelt selles vanusegrupis, kuhu kuulus kõige enam kaasasündinud neutropeeniaga patsiente. Raskekujulise kroonilise neutropeenia tõttu ravi saanud laste ohutusprofiilis erinevusi ei ilmnenu.

Lastega teostatud kliiniliste uuringute andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist kemoterapiat saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased. Annustamisjuhised lastele on samad, mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatele täiskasvanutele.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kõikide näidustuste kohta

##### *Ülitundlikkus*

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkuse, sh anafülaktiliste reaktsioonide tekkest esmasel või järgneval ravil. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientidel tuleb ravi Zarzio'ga jäädavalt lõpetada. Ärge manustage Zarzio't patsientidele, kellel on esinenud ülitundlikkust filgrastiimi või pegfilgrastiimi suhtes.

##### *Pulmonaalsed kõrvaltoimed*

Pärast granulotsüüdi kolooniaid stimuleeriva faktori manustamist on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eeskätt interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltmaat või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede kaebuste, näiteks köha, palaviku ja düspnoe tekkimine koos kaasneva kopsuinfiltmaatide röntgenleiuga ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Neil juhtudel tuleb filgrastiimi manustamine lõpetada ja anda asjakohast ravi.

##### *Glomerulonefriit*

Filgrastiimi või pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidist. Üldiselt taandusid glomerulonefriidi nähud pärast annuse vähendamist või filgrastiimi või pegfilgrastiimi ärajätmist. Soovitatakse jälgida uriinianalüüside näitajaid.

##### *Kapillaaride lekke sündroom*

Pärast granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori manustamist on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt; seda iseloomustavad hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärasest sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi vajadust (vt lõik 4.8).

### *Splenomegalia ja põrnarebend*

Patsientidel ja tervetel doonoritel on filgrastiimi manustamise järgselt teatatud üldiselt asümptomaatilise splenomegalia juhtudest ja põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhud lõppesid surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurust (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleks kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas. Filgrastiimi annuse vähendamisel täheldati põrna edasise suurenemise aeglustumist või peatumist raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel; 3% patsientidest vajab splenektoomiat.

### *Pahaloomuliste rakkude kasv*

*In vitro* võib granulotsüüdi kolooniaid stimuleeriv faktor soodustada müeloidsete rakkude kasvu ja samasuguseid toimeid võib *in vitro* näha mõnedel mittemüeloidsetel rakkudel.

### *Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidleukeemia*

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidleukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline tähelepanu on vajalik kroonilise müeloidleukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidleukeemiast.

### *Äge müeloidleukeemia*

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidleukeemiaga patsientidele manustada filgrastiimi ettevaatusega. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad (t(8;21), t(15;17) ja inv(16)).

### *Trombotsütopeenia*

Filgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud trombotsütopeeniast. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (trombotsüütide arv on  $< 100 \times 10^9/l$ ), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

### *Leukotsütoos*

Vähem kui 5% filgrastiimiga (annus üle 0,3 miljoni ühiku (3 mikrogrammi)/kg ööpäevas) ravitud vähipatsientidest on täheldatud leukotsütoosi  $100 \times 10^9/l$  või enam. Seni ei ole teatatud ebasoovitavatest toimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, arvestades raske leukotsütoosiga seotud võimalikke ohte, peab ravi käigus filgrastiimiga regulaarselt kontrollima leukotsüütide arvu. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv tõuseb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle  $50 \times 10^9/l$ . Kui filgrastiimi manustatakse vererakkude progenitoorrakkude mobiliseerimiseks, tuleks juhtudel, kui leukotsüütide arv tõuseb  $> 70 \times 10^9/l$ , filgrastiimi manustamine lõpetada või annuseid vähendada.

### *Immunogeensus*

Nagu teistegi terapeutiliste valkudega, on võimalik immunogeensususe tekkimine. Filgrastiimivastaste antikehade tekke tõenäosus on enamasti väike. Nagu kõikide bioloogiliste ainete puhul on eeldatav, võivad tekkida seonduvad antikehad, kuid praeguseks ei ole neid seostatud neutraliseeriva toimega.

## Erihoiatused ja ettevaatusabinõud seoses kaasuvate haigustega

### *Erilised ettevaatusabinõud seoses sirprakulise aneemia kandluse ja sirprakulise aneemiaga*

Teatatud on sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamise ja sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide raviks ning need on mõnikord lõppenud surmaga. Filgrastiimi määramisel sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide raviks peab arst olema ettevaatlik.

### *Osteoporoos*

Kui osteoporoosilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

## Erilised ettevaatusabinõud vähipatsientidel

Filgrastiimi ei tohi kasutada tsütotoksilise kemoterapia kehtestatud annuste ületamiseks.

### *Kemoterapia suurendatud annustega seotud ohud*

Patsientide ravimisel kemoterapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, sest kasvajakasvatuse toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad lisada toksilisi kõrvaltoimeid, sh südamele, kopsudele, närvisüsteemile ja nahale (palun tutvuda kasutatava kemoterapeutikumi väljakirjutamisteabega).

### *Kemoterapia toime erütrotsüütidele ja trombotsüütidele*

Monoterapia filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoterapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Tulenevalt kemoterapia suuremate annuste võimalikust manustamisest (nt määratud raviskeemi täisannused) on suurem oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitav on regulaarselt jälgida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtust. Eriti hoolikas peab olema, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoterapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud vererakkude progenitoorrakkude kasutamise mõjul.

### *Teised erilised ettevaatusabinõud*

Filgrastiimi mõju oluliselt vähenenud müeloidsete progenitoorrakkude arvuga patsientidele ei ole uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide prekursoritele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide prekursorite hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga tõus oodatust madalam (nt patsiendid, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoterapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Patsientidel, kes saavad suureannuselise kemoterapiat, millele järgneb transplantatsioon, on aeg-ajalt esinenud vaskulaarseid häireid, sh venooklusioonide haigus ja vedelikumahu häired.

Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on G-CSF-i saavatel patsientidel esinenud transplantaat-peremehe-vastu sündroomi ja surmajuhtumeid (vt lõik 4.8 ja 5.1).

Seoses luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsusega (vastusena kasvufaktoriga ravimisele) on skaneeringutel täheldatud mööduvaid normist kõrvalekaldeid luudes. Seda tuleb luu-uuringute tulemuste tõlgendamisel arvesse võtta.



Pärast G-CSF-i manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt CRV ja leukotsüütide) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.

### Erilised ettevaatusabinõud patsientidega, kellele tehakse vereloome tüvirakkude mobiliseerimist perifeersesse verre

#### *Mobiliseerimine*

Kaht soovitatavat mobilisatsioonimeetodit (filgrastiim üksi või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole teostatud. Patsientide individuaalse varieeruvuse ja CD34<sup>+</sup> rakkude määramiseks kasutatavate laboratoorsete uuringute varieeruvuse tõttu on uuringuid raske võrrelda. Seetõttu on optimaalset meetodit soovitada raske. Mobilisatsioonimeetod tuleb valida iga patsiendi jaoks individuaalselt tema üldisest ravieesmärgist lähtuvalt.

#### *Eelnev tsütotoksiline kemoterapia*

Eelneva väga ulatusliku müelosupressiivse ravi korral võib vereloome tüviraku mobilisatsioon perifeersesse verre osutada ebapiisavaks, et saavutada soovitud minimaalset raku hulka ( $\geq 2,0 \times 10^6$  /CD34<sup>+</sup> rakku/kg) või trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Teatavad tsütotoksilised ained on vereloome progenitoorrakkudele eriti toksilised ja võivad seetõttu nende mobilisatsiooni raskendada. Näiteks melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne progenitoorrakkude mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate progenitoorrakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või BCNU manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne progenitoorrakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul kui on ette näha vajadust vererakkude progenitoorrakkude siirdamiseks, on soovitatav kavandada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist on oluline pöörata erilist tähelepanu neil patsientidel mobiliseeritud progenitoorrakkude hulgale. Kui saadud kogus on väiksem eelpool mainitud kriteeriumitega mõõdetud miinimumist, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua progenitoorrakkude siirdamist.

#### *Kogutud tüvirakkude hulga määramine*

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodika suhtes. CD34<sup>+</sup> rakkude voolutsütoomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt konkreetsest kasutatud meetodikast, ja eri laboratooriumides teostatud uuringutel põhinevaid soovitusi tuleb tõlgendada ettevaatusega.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale sõltuvusele tagasimanustatud CD34<sup>+</sup> rakkude hulga ja trombotsütaarse taastumise kiiruse vahel pärast suurtes annustes kemoterapiat.

Minimaalne soovitatav kogus  $\geq 2,0 \times 10^6$  /CD34<sup>+</sup> rakku/kg põhineb avaldatud kogemustel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Koguse suurendamisel näib taastumine olevat kiirem ja vastupidi.

### Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimisest ei saa doonorid otsest kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Vereloometüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad normaalsetele kliinilistele ja laboratoorsetele valikukriteeriumidele tüvirakkude kogumiseks, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioonhaigusele.

Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukafereesi järgselt täheldati 35% uuringus osalejaist mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv  $< 100 \times 10^9/l$ ). Nende seas kahel uuritava vahelene trombotsüütide arv alla  $50 \times 10^9/l$ , mille põhjuseks loeti leukafereesi.

Kui leukafereesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleks enne leukafereesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on  $< 100 \times 10^9/l$ . Üldiselt ei soovitata afereesi, kui trombotsüütide arv on  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leukafereesi ei tohi teostada doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel on teadaolev vere hüübimishäire.

Vereloometüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Tervetel doonoritel on G-CSF-i manustamise järgselt täheldatud mööduvaid tsütogeneetilisi hälbeid. Nende muutuste tähtsus on teadmata. Siiski ei saa välistada pahaloomulise müeloidse kasvajaklooni tekke ohtu. Afereesi teostamise keskuses on soovitatav süstemaatiliselt registreerida ja jälgida (vähemalt 10 aasta vältel) andmeid tüviraku doonorite kohta, et oleks ülevaade pikaajalise ohutuse kohta.

#### Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete vererakkude progenitoorrakkude retsiipientidel

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siirdatud allogeensete vererakkude progenitoorrakkude ja retsiipientide vahel suurendada ägeda ja kroonilise transplantaat-peremehe-vastu sündroomi tekkeriski võrreldes luuüdi siirdamisega.

#### Erilised ettevaatusabinõud raskekujulise kroonilise neutropeenia puhul

Filgrastiimi ei tohi manustada raskekujulise neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukeemia või kellel on tõendatud leukeemia kujunemine.

#### *Vererakkude arv*

Tekib ka muid muutusi vererakkudes, sealhulgas aneemia ja mööduvad müeloidsete progenitoorrakkude arvu suurenemised, mis nõuavad verepildi hoolikat jälgimist.

#### *Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks*

Raskekujulise kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidleukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos „verevalemi” ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja karütüüpi.

Uuringute käigus filgrastiimiga ravitud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilise sündroomi (MDS) või leukeemiat. Need andmed puudutavad ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsiente. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud tüsistused ning nende seos filgrastiimiga on ebaselge. Ligikaudu 12% patsientidest, kelle tsütogeneetilised näitajad olid uuringu alustamisel normaalsed, täheldati rutiinsel korduval hindamisel rakulisi muutusi, sh monosoomiat 7. Praegu on ebaselge, kas raskekujulise kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on kalduvus tsütogeneetiliste

muutuste, müelodüsplastilise sündroomi või leukeemilise transformatsiooni tekkele. Soovitatav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

#### *Muud erilised ettevaatusabinõud*

Muud mööduva neutropeenia põhjused, näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Hematuuria esines sageli ja proteiinuuria esines vähesel hulgal patsientidest. Nende muutuste jälgimiseks tuleks regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi korral.

#### Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

##### *Vererakkude arv*

Neutrofiilide absoluutarvu (ANC) peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiim-ravi esimestel nädalatel. Osal patsientidest võib väga kiiresti tekkida ravivastus ja oluline neutrofiilide arvu tõus pärast filgrastiimi algannuse manustamist. Filgrastiimi manustamise esimesel 2...3 päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata iga päev. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määramist säilitusravi ajal esimesel kahel nädalal vähemalt kaks korda nädalas ja järgnevalt üks kord nädalas või üle nädala. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi)/kg päevas võivad ilmnedu ulatuslikud kõikumised patsiendi neutrofiilide absoluutarvus. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlaks tegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

##### *Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud*

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimi manustamisel on võimalus, et nimetatud ravimeid kasutatakse suuremates annustes või suureneb ravimite arv, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitatav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eestpoolt).

##### *Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloomulised kasvajad*

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltreerivad oportunistlikud infektsioonid (nt *Mycobacterium avium*'i kompleks) või pahaloomulised kasvajad (nt lümfoom). Teadaoleva luuüdi infektsioosse või kasvajalise infiltraatsiooniga patsientidel peab kaaluma põhihaiguse ravi lisaks neutropeenia ravile filgrastiimiga. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloomulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltraatsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole välja selgitatud.

#### Kõik patsiendid

##### *Lateksi suhtes tundlikud inimesed*

Süstli eemaldatav nõelakate sisaldab loodusliku kummilateksi derivaati. Eemaldatavast nõelakattest pole praeguseni avastatud looduslikku kummilateksit. Kuid Zarzio süstlis süstelahuse kasutamist lateksi suhtes tundlikel inimestel pole uuritud ja seetõttu on ülitundlikkuse reaktsioonide tekkimise oht, mida ei ole võimalik täielikult välistada.

#### Abiained

Zarzio sisaldab sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Parandamiseks granulotsüütide kolooniat stimuleerivate faktorite (G-CSF-id) jälgitavust, tuleb manustatava preparaadi tootenimi selgelt märkida patsiendi tervisekaardile.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus manustatuna samal päeval müelosupressiivse tsütotoksilise kemoterapiaga on tõestamata. Arvestades kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivse tsütostaatilise ravi suhtes, ei soovitata ravi filgrastiimiga 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoterapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud ravi samaaegselt filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga, näitavad, et neutropeenia raskusaste võib ägeneda.

Võimalikke koostoimeid teiste hematopoeetiliste kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus kindlaks tehtud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, võib liitium tugevdada filgrastiimi toimeid. Kuigi sellist koostoimet ei ole uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Küülikutel on mitmekordse kliinilise annuse ja emapoolse toksilisuse olemasolul tuvastatud embrüo hävinemise sagenenud juhtumeid (vt lõik 5.3). Kirjanduses on avaldatud andmeid, mille kohaselt läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri.

Zarzio't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

##### Fertiilsus

Filgrastiim ei avaldanud mõju isaste ja emaste rottide reproduktiivsusele ja fertiilsusele (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Filgrastiim võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast filgrastiimi manustamist võib esineda pearinglus (vt lõik 4.8).

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed, mis võivad filgrastiimravi ajal esineda, on järgmised: anafülaktiline reaktsioon, tõsised pulmonaalsed kõrvaltoimed (sh interstitsiaalne pneumoonia ja ägeda respiratoorse

distressi sündroom), kapillaaride lekke sündroom, tõsine splenomegalia/põrnarebend, transformatsioon müelodüsplastiliseks sündroomiks või leukeemiaks kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel, transplantaat-peremehe-vastu sündroom patsientidel, kes saavad allogeense luuüdi ülekannet või perifeersete vererakkude progenitoorakkude ülekannet, ja sirprakulise aneemia kriis patsientidel, kellel on sirprakuline aneemia.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on pürektsia, lihas-skeleti valu (mis hõlmab luuv valu, seljavalu, artralgiat, müalgiat, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu, lihas-skeletaalset rinnavalgu, kaelavalu), aneemia, oksendamine ja iiveldus. Vähipatsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes oli lihas-skeleti valu kerge või mõõdukas 10% ja tõsine 3% patsientidest.

b. Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis toodud andmed kirjeldavad kliinilistes uuringutes ja spontaansetes aruannetes teatatud kõrvaltoimeid. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed				
	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Sepsis Bronhiit Ülemiste hingamis- teede infektsioon Kusetee infektsioon			
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Trombotsüto- peenia Aneemia <sup>c</sup>	Spleno- megaalia <sup>a</sup> Hemoglobii- nitase vähenemine <sup>c</sup>	Leukotsütoos <sup>a</sup>	Põrnarebend <sup>a</sup> Sirprakuline aneemia koos kriisiga	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkus Ülitundlikkus ravimi suhtes <sup>a</sup> Transplantaat- peremehe-vastu sündroom <sup>b</sup>	Anafülaktiline reaktsioon	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Isu vähenemine <sup>a</sup> Vere laktaat- dehüdro- genaasi- sisalduse suurenemine	Hüperurikeemia Vere kusihappesisalduse suurenemine	Veresuhkru taseme vähenemine Pseudopodagra <sup>a</sup> (pürofosfaatne kondrokaltsi- noos) Vedelikumahu häired	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed				
	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)
<b>Pühhaatrilised häired</b>		Insomnia			
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu <sup>a</sup>	Pearinglus Hüpoesteesia Paresteesia			
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Hüper- tensioon Hüpotensioon	Venooklusiivne haigus <sup>d</sup>	Aortiit Kapillaaride lekke sündroom <sup>a</sup>	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Veriköha Düspnoe Köha <sup>a</sup> Suu- neelvalu <sup>a,e</sup> Epistaksis	Äge respiratoorse distressi sündroom <sup>a</sup> Hingamis- puudulikkus <sup>a</sup> Kopsuödeem <sup>a</sup> Kopsuverejooks Interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>a</sup> Kopsuinfiltratsioon <sup>a</sup> Hüpoksia		
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhulahtisus <sup>a</sup> Oksendamine <sup>a</sup> Iiveldus <sup>a</sup>	Valu suus Kõhukinnis- sus <sup>e</sup>			
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		Hepato- megaalia Vere leelisfosfa- taasi sisalduse suurenemine	Aspartaatamino- transferaasi sisalduse suurenemine Gammaglutamüül- transferaasi sisalduse suurenemine		
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Alopeetsia <sup>a</sup>	Lööve <sup>a</sup> Erüteem	Makulopapulaarne lööve	Kutaanne vaskuliit <sup>a</sup> Sweeti sündroom (äge febriilne neutrofiilne dermatosis)	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed				
	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	Lihaskoe valu <sup>c</sup>	Lihasspasmid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartriidi ägenemine	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Düsuuria Hematuuria	Proteинуuria	Glomerulonefriit Normist kõrvalekaldeid uriinis	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väsimus <sup>a</sup> Limaskestapõletik <sup>a</sup> Pürektsia	Valu rindkeres <sup>a</sup> Valu <sup>a</sup> Halb enesetunne <sup>c</sup> Perifeerne ödeem <sup>c</sup>	Süstekoha reaktsioon		
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>		Vereülekanne reaktsioon <sup>c</sup>			

<sup>a</sup> Vt lõik c (valitud kõrvaltoimete kirjeldus).

<sup>b</sup> Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on esinenud transplantaat-peremehe-vastu sündroomi juhte ja surmajuhtumeid (vt lõik c).

<sup>c</sup> Sh luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelavalu.

<sup>d</sup> Juhud ilmnesid turuletulekujärgsel perioodil patsientidel, kellele siirdati luuüdi või kellel mobiliseeriti vererakkude progenitoorakke.

<sup>e</sup> Kõrvaltoimed, mida filgrastiimi saavatel patsientidel esines sagedamini kui platseebot saavatel patsientidel ja mida seostatakse olemasoleva maliigsuse või tsütotoksilise kemoteraapia järeloomõjudega.

### c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Ülitundlikkus*

Kliiniliste uuringute ajal ja turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ravi alustamisel ja järgneva ravi ajal esinevatest ülitundlikkuse tüüpi reaktsioonidest, sh anafülaksia, nahalööve, urtikaaria, angioödeem, düspnoe ja hüpotensioon. Üldiselt teatati neist kõrvaltoimetest sagedamini pärast i.v. manustamist. Mõnikord põhjustas korduv manustamine sümptomite taastekke, viidates põhjuslikule seosele. Raske allergilise reaktsiooniga patsientidel peab filgrastiimravi püsivalt lõpetama.

#### *Pulmonaalsed kõrvaltoimed*

Kliiniliste uuringute ajal ja turuletulekujärgsel perioodil on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, sh interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuödeem ja kopsuinfiltatsioon, mille järgselt tekkis mõnel juhul hingamispuudulikkus või respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

### *Splenomegalia ja põrnarebend*

Filgrastiimi manustamise järgselt on teatatud splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhtumid lõppesid surmaga (vt lõik 4.4).

### *Kapillaaride lekke sündroom*

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloomulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitavatel või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

### *Kutaanne vaskuliit*

Filgrastiimravi saavatel patsientidel on teatatud kutaanse vaskuliidi esinemisest. Vaskuliidi mehhanism filgrastiimi saavatel patsientidel pole teada. Pikaajalisel kasutamisel teatati kutaansast vaskuliidist 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest.

### *Leukotsütoos*

Leukotsütoosi ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ) täheldati 41% tervetest doonoritest ja mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv  $< 100 \times 10^9/l$ ) pärast filgrastiimi ja leukaferesi täheldati 35% doonoritest (vt lõik 4.4).

### *Sweeti sündroom*

Filgrastiimravi saavatel patsientidel on teatatud Sweeti sündroomi (ägeda febrilise neutrofiilse dermatoosi) juhtumitest.

### *Pseudopodagra (pürofosfaatne kondrokaltsinoos)*

Filgrastiimravi saavatel vähipatsientidel on teatatud pseudopodagra (pürofosfaatse kondrokaltsinoosi) esinemisest.

### *Transplantaat-peremehe-vastu sündroom*

Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on G-CSF-i saavatel patsientidel esinenud transplantaat-peremehe-vastu sündroomi juhte ja surmajuhtumeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1)

#### d. Lapsed

Kliinilistest uuringutest saadud andmed laste kohta näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist kemoteraapiat saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased ega osuta vanusega seotud erinevustele filgrastiimi farmakokineetikas. Ainuke pidevalt esinev kõrvaltoime oli lihas-skeleti valu, mis ei erine täiskasvanutega saadud kogemustest.

Ei ole piisavalt andmeid hinnata edasi filgrastiimi kasutamist lastel.

#### e. Teised erirühmad

##### *Kasutamine eakatel*

Tsütotoksilist kemoteraapiat saavatel üle 65 aasta vanustel uuritavatel ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses ega efektiivsuses võrreldes nooremate täiskasvanutega ( $> 18$  eluaastat) ja kliiniline kogemus ei näita erinevusi eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastustes. Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata filgrastiimi kasutamist eakatel uuritavatel muudel filgrastiimi heakskiidetud näidustustel.



## *Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga lapsed*

Pikaajalist filgrastiimravi saavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on esinenud luutiheduse vähenemise ja osteoporoosi juhte.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Filgrastiimi üleannustamise toimeid ei ole kindlaks määratud. Filgrastiimravi katkestamise tulemusena väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide arv 1...2 päeva jooksul tavaliselt 50%; normaalne tase taastub 1...7 päeva jooksul.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Zarzio on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Zarzio's sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärset neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu tõusu perifeerses veres. Mõnel raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendil võib filgrastiim esile kutsuda tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähese relativse tõusu võrreldes algnäitajaga, mõnel neist patsientidest võib eosinofiilide või basofiilide hulk olla tõusnud juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel sõltub neutrofiilide hulga tõus annuse suuruselt. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi mõjul produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Ravi lõpetamisel filgrastiimiga väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust ja raskusastet ning lühendab selle kestust. Ägeda müeloidleukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi transplantatsiooniga järgnev ravi filgrastiimiga vähendab febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üks kui ka kemoteraapia järgselt mobiliseerib hematopoeetilised progenitoorakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid vererakkude progenitoorakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselise tsütotoksilise kemoteraapiat tagasi infundeerida nii täiendavalt luuüdi siirdamisele kui ka selle asendusena. Vererakkude progenitoorakude infusioon kiirendab hematopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste tüsistuste võimaliku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekannete vajadust.

Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete vererakkude progenitoorrakkude retsipientidel toimus hematoloogiline paranemine oluliselt kiiremini, mille tulemusena kiirenes märkimisväärselt ka trombotsüütide toetuseta taastumine, võrreldes allogeense luuüdi transplantatsiooniga.

Euroopas läbi viidud retrospektiivses uuringus, milles hinnati G-CSF-i kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt, suurenesid G-CSF-i manustamisel transplantaat-peremehe-vastu sündroomi tekkerisk, raviga seotud suremus ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust transplantaat-peremehe-vastu sündroomi tekkeriski, raviga seotud suremuse ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute metaanalüüsis 9 prospektiivse randomiseeritud uuringu, 8 retrospektiivse uuringu ja 1 juhtumikontrolliga uuringu tulemuste kohta ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise transplantaat-peremehe-vastu sündroomi tekkeriski või raviga seotud varajase suremuse osas.

<b>Transplantaat-peremehe-vastu sündroomi (GvHD) tekke või raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI)</b>					
<b>G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt</b>					
<b>Publikatsioon</b>	<b>Uuringu aeg</b>	<b>Arv</b>	<b>Äge II–IV astme GvHD</b>	<b>Krooniline GvHD</b>	<b>Raviga seotud suremus</b>
Metaanalüüs (2003)	1986–2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992–2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995–2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil, mõnes uuringus kasutati GM-CSF-i

<sup>b</sup> Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil.

*Filgrastiimi kasutamine vererakkude progenitoorrakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel enne allogeensete vererakkude progenitoorrakkude siirdamist*

Tervetel doonoritel võimaldab 1 miljoni ühiku (10 mikrogrammi)/kg päevas annuse subkutaanne manustamine 4...5 järjestikusel päeval koguda enamikul doonoritest pärast kahte leukaferesi  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg retsipienti kehakaalu kohta.

*Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga* (raskekujuline kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste ja täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga tõuseb püsivalt neutrofiilide absoluutarv perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

*Filgrastiimi kasutamine HIV-nakkusega patsientidel* säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastase ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid, et filgrastiimiga ravitud HIV-nakkusega patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teiste hematopoeetiliste kasvufaktoritega on ka G-CSF-i puhul täheldatud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Randomiseeritud, topeltpimedas, ühekordse ning mitme annusega tehtud ristuvast uuringus, kus osales 204 tervet vabatahtlikku, oli Zarzio farmakokineetiline profiil subkutaansel ja intravenoosel manustamisel võrreldav referentspreparaadiga.

## Imendumine

Ühekordse subkutaanse annuse 0,5 miljonit ühikut (5 mikrogrammi)/kg manustamisel saavutati maksimaalne seerumikontsentratsioon pärast  $t_{\max}$   $4,5 \pm 0,9$  h möödumist (keskmine  $\pm$  standardhälve).

## Jaotumine

Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg. Pärast soovituslike annuste subkutaanset manustamist püsis seerumikontsentratsioon 8...16 tundi üle 10 ng/ml. Filgrastiimi annuse ja seerumikontsentratsiooni puhul on positiivne lineaarne korrelatsioon nii intravenoosel kui ka subkutaansel manustamisel.

## Eritumine

Filgrastiimi keskmine seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) oli pärast ühekordseid subkutaanseid annuseid vahemikus 2,7 tundi (1,0 miljonit ühikut/kg, 10  $\mu$ g/kg) kuni 5,7 tundi (0,25 miljonit ühikut/kg, 2,5  $\mu$ g/kg) ning pikenes pärast 7-päevast ravi vastavalt 8,5...14 tunnini. Filgrastiimi kuni 28-päevase püsiinfusiooni kasutamisel autoloogse luuüdi transplantatsiooni järgses perioodis ei täheldatud ravimi kuhjumist ega ka eliminatsiooni poolväärtusaja muutusi.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Filgrastiimi uuriti kuni 1 aasta kestusega korduvtoksilisuse uuringutes, mis näitasid arvatavate farmakoloogiliste mõjudega seostatavaid muutusi, sh leukotsüütide arvu tõus, müeloidne hüperplaasia luuüdis, ekstramedullaarne granulopoees ja põrna suurenemine. Kõik need muutused taandusid pärast ravi lõpetamist.

Rottidel ja küülikutel on uuritud filgrastiimi mõju sünnieelsele arengule. Filgrastiimi intravenoosne manustamine (80  $\mu$ g/kg päevas) küülikutele organogeneesi perioodil oli emapoolselt toksiline ning suurendas spontaanse abordi ohtu ja implanteerumisjärgset tiinuse katkemist; peale selle täheldati poegade keskmise arvukuse ja loote kaalu vähenemist.

Sarnase preparaadiga, filgrastiimi sisaldava ravimiga, on teatatud andmete põhjal täheldatud samasuguseid leide ning loote väärarengute lisandumist annusega 100  $\mu$ g/kg ööpäevas, mis on emasloomale toksiline annus ning vastab süsteemsele saadavusele, mis ületab kliiniliste annustega 5  $\mu$ g/kg ööpäevas ravitud patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 50...90 korda. Kõrvaltoimeid mitte põhjustav tase embrüo- ja lootetoksilisuse seisukohalt oli 10  $\mu$ g/kg ööpäevas, mis vastab kliiniliste annustega ravitavatel patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 3...5 korda ületavale süsteemsele saadavusele.

Tiinetel rottidel ei tuvastatud toksilisust emasloomale ja lootele annustega kuni 575  $\mu$ g/kg ööpäevas. Filgrastiimi manustamisel rottidele perinataalses ja laktatsiooniperioodis täheldati järglastel välistunnuste väljakujunemise aeglustumist ja kasvu pidurdumist ( $> 20$   $\mu$ g/kg ööpäevas) ja elusate järglaste määra vähest langust (100  $\mu$ g/kg ööpäevas).

Filgrastiim ei avaldanud tuvastatavat mõju isaste või emaste rottide viljakusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

glutaamhape  
sorbitool (E420)  
polüsorbaat 80  
süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Zarzio't ei tohi lahjendada naatriumkloriidilahusega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele, välja arvatud juhul, kui see on lahjendatud 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega (vt lõik 6.6).

## 6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

Pärast lahjendamist: lahjendatud infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus püsib temperatuuril 2°C...8°C tõestatud 24 tundi. Bakteriaalse saastumise vältimiseks tuleks lahus manustada kohe. Kui lahust ei manustata kohe, vastutab kasutamiseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Tavaliselt ei tohiks lahust hoida temperatuuril 2°C...8°C kauem kui 24 tundi, v.a juhul, kui lahjendamine on läbi viidud kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida süstel karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaja piires ja kuna tegemist on ambulatoorselt kasutatava ravimiga, võib patsient võtta ravimi ühekordselt külmkapist kuni 72 tunniks välja ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 25°C). Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

(I tüüpi klaasist) süstel (roostevabast terasest) süstenõelaga, nõelakaitsega või ilma, sisaldab 0,5 ml lahust.

Pakendis on 1, 3, 5 või 10 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Manustada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi.

Süstla nõelakatte sisemine osa võib sisaldada kummit (lateksit). Lateksile tundlikud inimesed peavad Zarzio't kasutades olema ettevaatlikud (vt lõik 4.4).

Lühiajaline juhuslik külmumine ei mõjuta filgrastiimi stabiilsust.

Zarzio ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse saastumise riski vähendamiseks on Zarzio süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

### Lahjendamine enne manustamist (soovi korral)

Vajaduse korral võib Zarzio't lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses.

Lahjendamine lõpliku kontsentratsioonini < 0,2 miljonit ühikut (2 mikrogrammi)/ml ei ole ühelgi juhul soovitatav.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 miljoni ühiku (15 mikrogrammi)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumialbumiini (HSA), kuni saavutatakse lõplikuks kontsentratsiooniks 2 mg/ml.

Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese seerumialbumiini lahust (Ph. Eur.).

50 mg/ml (5%) glükoosilahuses lahjendatud filgrastiim sobib klaasi ning mitmesuguste plastikutega, sealhulgas polüvinüülkloriidi, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen) ja polüpropüleeniga.

#### Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist nõelatorkega vigastuste tekitamise vältimiseks. See ei mõjuta süstli tavapärasest kasutamist. Vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Kolbi all hoides tõmmake süstel patsiendi nahast välja. Kolvi vabastamisel katab nõelakaitse nõela.

#### Nõelakaitseta süstli kasutamine

Manustage annus vastavalt tavapärastele ravijuhistele.

#### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### Zarzio 30 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

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

### Zarzio 48 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

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

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. veebruar 2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. november 2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

<{KK/AAAA}>

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Biooloogilis(te) toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KARP – SÜSTEL

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zarzio 30 mln Ü/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

Filgrastiim

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 mln Ü/ml).

#### 3. ABIAINED

Abiained: glutaamhape, polüsorbaat 80, süstevesi ja sorbitool (E420). Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel  
3 nõelakaitseta süstlit  
5 nõelakaitseta süstlit  
10 nõelakaitseta süstlit

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Subkutaanne või intravenoosne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP  
Pärast lahjendamist kasutada 24 tunni jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Hoida süstel karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zarzio 30 mln Ü/0,5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KARP – SÜSTEL

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zarzio 48 mln Ü/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

Filgrastiim

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (96 mln Ü/ml).

#### 3. ABIAINED

Abiained: glutaamhape, polüsorbaat 80, süstevesi ja sorbitool (E420). Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel  
3 nõelakaitseta süstlit  
5 nõelakaitseta süstlit  
10 nõelakaitseta süstlit

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Subkutaanne või intravenoosne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast lahjendamist kasutada 24 tunni jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Hoida süstel karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zarzio 48 mln Ü/0,5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KARP – NÕELAKAITSEGA SÜSTEL

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zarzio 30 mln Ü/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

Filgrastiim

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 mln Ü/ml).

#### 3. ABIAINED

Abiained: glutaamhape, polüsorbaat 80, süstevesi ja sorbitool (E420). Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus süstlis.

1 nõelakaitsega süstel

3 nõelakaitsega süstlit

5 nõelakaitsega süstlit

10 nõelakaitsega süstlit

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Subkutaanne või intravenoosne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast lahjendamist kasutada 24 tunni jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Hoida süstel karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zarzio 30 mln Ü/0,5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KARP – NÕELAKAITSEGA SÜSTEL

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zarzio 48 mln Ü/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

Filgrastiim

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (96 mln Ü/ml).

#### 3. ABIAINED

Abiained: glutaamhape, polüsorbaat 80, süstevesi ja sorbitool (E420). Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus süstlis.

1 nõelakaitsega süstel

3 nõelakaitsega süstlit

5 nõelakaitsega süstlit

10 nõelakaitsega süstlit

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Subkutaanne või intravenoosne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast lahjendamist kasutada 24 tunni jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Hoida süstel karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zarzio 48 mln Ü/0,5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTEL / NÕELAKAITSEGA SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Zarzio 30 mln Ü/0,5 ml süst või infusioon

Filgrastiim  
s.c./i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTEL / NÕELAKAITSEGA SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Zarzio 48 mln Ü/0,5 ml süst või infusioon

Filgrastiim  
s.c./i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Zarzio 30 mln Ü/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis**  
**Zarzio 48 mln Ü/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis**  
Filgrastiim

### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zarzio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zarzio kasutamist
3. Kuidas Zarzio't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zarzio't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Zarzio ja milleks seda kasutatakse

Zarzio on vere valgeliblede kasvufaktor (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) ja kuulub valkude rühma, mida nimetatakse tsütokiinideks. Kasvufaktorid on kehas loomulikult toodetavad valgud, kuid neid saab ravimina kasutamiseks luua ka biotehnoloogia abil. Zarzio stimuleerib luuüdi tootma rohkem valgeid vereliblesid.

Vere valgeliblede arv võib mitmel põhjusel väheneda (neutroopenia) ja see muudab nakkushaigustega võitlemise teie kehale raskemaks. Zarzio stimuleerib luuüdi kiiremini uusi valgeid vereliblesid tootma.

#### Zarzio't saab kasutada:

- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast keemiaravi, et aidata ennetada nakkusi;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast luuüdi siirdamist, et aidata ennetada nakkusi;
- enne suurte annustega keemiaravi, et panna luuüdi tootma rohkem tüvirakke, mida saab organismist koguda ja pärast ravi teile tagasi kanda. Neid saab võtta teilt või doonorilt. Tüvirakud lähevad siis tagasi luuüdisse ja toodavad vererakke;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks, kui te põete raskekujulist kroonilist neutroopeniat, et aidata ennetada nakkusi;
- kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, et aidata vähendada nakkuste ohtu.

#### 2. Mida on vaja teada enne Zarzio kasutamist

##### Ärge kasutage Zarzio't

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zarzio kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Olge Zarzio'ga eriti ettevaatlik, kui teil on esinenud allergilist reaktsiooni lateksile.

Rääkige oma arstile enne ravi alustamist, **kui teil on:**

- osteoporoos (luuhaigus);
- sirprakuline aneemia, sest Zarzio võib põhjustada sirprakulise aneemia kriisi.

Zarzio ravi ajal rääkige oma arstile viivitamatult, kui

- teil tekib valu ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või vasakus õlanukis [need sümptomid võivad viidata suurenenud põrnale (splenomegalia) või põrnarebendile].
- te märkate ebatavalist veritsemist või verevalumite teket [need sümptomid võivad viidata trombotsüütide arvu vähenemisele (trombotsütopeenia), mis vähendab teie vere hüübimisvõimet].
- esineb ootamatuid allergia sümptomeid, nt löövet või sügelust nahal, paistetust näol, huultel, keelel või teistel kehaosadel, hingeldust, vilistavat hingamist või hingamisraskust, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni (ülitundlikkuse) sümptomid.
- täheldate näo või pahklude paistetust, verd uriinis või pruuni värvusega uriini või märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt (glomerulonefriit).

Vähipatsientidel ja tervetel doonoritel on harva teatatud aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletikust. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

### **Ravivastuse puudumine filgrastiimile**

Kui ravivastus filgrastiimile kaob või ei ole püsiv, uurib arst selle põhjusi, sh seda, kas tekkinud on antikehad, mis neutraliseerivad filgrastiimi toimet.

Teie arst võib pidada vajalikuks teie hoolikat jälgimist, vt infolehe lõik 4.

Kui te olete raskekujulist kroonilist neutropeeniat põdev patsient, võib teil olla verevähi (leukeemia, müeloblastiline sündroom [MDS]) tekkimise risk. Te peate arstile rääkima oma verevähi tekkimise riskidest ja analüüsides, mida tuleb teha. Kui teil tekib verevähk või on selle tekkimine tõenäoline, ei tohi te Zarzio't kasutada, v.a juhul, kui arst nii ütleb.

Kui olete tüvirakkude doonor, peate olema vanusevahemikus 16 kuni 60 aastat.

### **Eriline hoolsus on vajalik teiste preparaatide puhul, mis stimuleerivad valgeliblesid.**

Zarzio on üks preparaatide grupist, mis stimuleerivad valgeliblede tootmist. Teie tervishoiutöötaja peab alati üles märkima konkreetse preparaadi, mida te kasutate.

### **Muud ravimid ja Zarzio**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Zarzio't ei ole uuritud rasedatel ega imetavatel naistel.

Tähtis on öelda arstile, kui:

- olete rase või imetate;
- arvate, et võite olla rase;
- planeerite rasestuda.

Kui rasestute Zarzio-ravi ajal, teatage sellest oma arstile.

Zarzio kasutamise ajal tuleb lõpetada rinnaga imetamine, kui arst pole teile öelnud teisiti.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Zarzio võib mõjutada kergelt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. See ravim võib põhjustada peeringlust. Soovitatav on oodata ja vaadata, kuidas te tunnete ennast pärast Zarzio saamist ja enne auto juhtimist või masinate käsitlemist.

### **Zarzio sisaldab sorbitooli**

Zarzio sisaldab sorbitooli (E420).

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

## **3. Kuidas Zarzio't kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kuidas Zarzio't manustatakse ja kui palju ma pean seda kasutama?**

Zarzio't manustatakse tavaliselt iga päev süstena otse nahaalusesse koesse (tuntud subkutaanse süstena). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase süstena veeni (tuntud intravenoosse infusioonina). Tavaline annus sõltub teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst ütleb, kui palju Zarzio't te peate saama.

Patsiendid, kellele siirdatakse luuüdi pärast keemiaravi:

Teile manustatakse tavaliselt Zarzio esimene annus vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi siirdamist.

Teile või teid hooldavale inimesele saab õpetada nahaaluste süstide tegemist, et saaksite ravi kodus jätkata. Kuid ärge proovige seda teha, kui tervishoiutöötaja pole teile seda korralikult õpetanud.

### **Kui kaua ma pean Zarzio't saama?**

Te peate saama Zarzio't seni, kuni teie vere valgeliblede arv normaliseerub. Vere valgeliblede arvu jälgimiseks kehas tehakse teile korrapäraselt vereanalüüse. Teie arst ütleb, kui kaua te peate Zarzio't saama.

### **Kasutamine lastel**

Zarzio't kasutatakse keemiaravi saavate või väga väikese vere valgeliblede arvuga (neutropeenia) laste raviks. Lastel, kes saavad keemiaravi, on annustamine samasugune nagu täiskasvanutel.

### **Kui te kasutate Zarzio't rohkem kui ette nähtud**

Ärge suurendage arst poolt määratud annust. Kui te arvate, et süstisite Zarzio't rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest niipea kui võimalik oma arstile.

### **Kui te unustate Zarzio't kasutada**

Kui teil jäi Zarzio süstimata või süstisite seda liiga vähe, võtke ühendust oma arstiga niipea kui võimalik. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral süstimata.



Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### **Rääkige ravi ajal kohe oma arstile:**

- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, raskendatud hingamine, näoturse (anafülaksia), nahalööve, sügelev lööve (urtikaaria), huulte, suu-, keele- või kõriturse (angioödeem) ja õhupuudus (düspnoe).
- kui teil tekib köha, palavik ja raskendatud hingamine (düspnoe), sest see võib olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi tunnus.
- kui teil tekib valu vasakul ülakõhus, valu vasakul rinnakorvi all või õlanukis, sest tegemist võib olla probleemiga põrnas [põrna suurenemine (splenomegalia) või põrnarebend].
- kui te saate raskekujulise kroonilise neutropeenia vastast ravi ja teil on uriinis veri (hematuuria). Arst võib teile korrapäraselt määrata uriinianalüüse, kui teil tekib see kõrvaltoime või kui teie uriinist leitakse valku (proteinuuria).
- kui teil on mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon:
  - paistetused või tursed, millega seoses võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetused ja täitumistunne ning üldine väsimustunne; need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti.Need võivad olla sümptomid seisundile, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks; see põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse ja vajab kiiresti arstiabi.
- kui teil tekib kombinatsioon mõnedest järgmistest sümptomitest:
  - palavik, värinad, suur külmatunne, kiire südame töö, segadusseisund või desorientatsioon, hingamisraskused, väga tugev valu või ebamugavustunne ja külmalt niiske või higine nahk.Need võivad olla sepsise (ehk veremürgituse) sümptomid; tegu on raskekujulise infektsiooniga koos kogu keha hõlmava põletikulise reaktsiooniga, mis võib olla eluohtlik ja vajab kiiret ravi.
- kui teil tekib neerukahjustus (glomerulonefriit). Filgrastiimi saavatel patsientidel on esinenud neerukahjustust. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui täheldate näo või pahklude paistetust, verd uriinis või pruuni värvusega uriini või märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt.

Filgrastiimi kasutamisel sageli esinev kõrvaltoime on valu lihastes või luudes (lihaskramplid), mida saab leevendada tavapäraste valuvaigistite (analgeetikumid) võtmisega. Patsientidel, kellele siirdatakse tüvirakke või luuüdi, võib tekkida transplantaat-peremehe-vastu sündroom (GvHD) – see on doonori rakkude reaktsioon siirikut saava patsiendi vastu; nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad lööve peopesades või jalataldadel ning haavandid ja valusad kohad suus, soolestikus, maksas, nahal või silmades, kopsudes, tupes ja liigestes. Tervetel tüvirakudoonoritel esineb väga sageli vere valgeliblede arvu suurenemine (leukotsütoos) ja trombotsüütide arvu vähenemine, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeenia); arst jälgib teid nende nähtude suhtes.

##### **Väga sagedased kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- trombotsüütide arvu vähenemine, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeenia)
- vere punaliblede väike arv (aneemia)
- peavalu
- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- juuste tavatu väljalangemine või hõrenemine (alopeetsia)
- väsimus (kurnatus)
- suust pärakuni kulgeva seedetrakti limaskesta valulikkus ja turse (mukosiit)
- palavik (püreksia)

### **Sagedased kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- põletik kopsus (bronhiit)
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kuseteede infektsioon
- isu vähenemine
- unehäired (insomnia)
- peapööritus
- vähenenud tundlikkus, eriti nahal (hüpesteesia)
- torimistunne või tuimus labakätes ja -jalgades (paresteesia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- köha
- veriköha (hemoptüüs)
- valu suus ja kurgus (suu-neelu valu)
- ninaverejooksud (epistaksis)
- kõhukinnisus
- valu suus
- maksa suurenemine (hepatomegalia)
- lööve
- naha punetus (erüteem)
- lihasspasmid
- valu urineerimisel (düsuuria)
- valu rinnus
- valu
- üldine nõrkus (asteenia)
- üldine halb enesetunne
- labakäte ja -jalgade paistetus (perifeerne turse)
- vere teatud ensüümide taseme tõus
- muutused verekeemias
- vereülekande reaktsioonid

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- vere valgeliblede arvu suurenemine (leukotsütoos)
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- siirdatud luuüdi äratõuge (transplantaat-peremehe-vastu sündroom)
- vere kõrge kusi-happe sisaldus, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia) (Vere kusi-happetaseme tõus)
- maksa väikeste veenide blokeerumisest põhjustatud maksakahjustus (venooklusiiivne haigus)
- kopsud ei tööta nii nagu peavad, põhjustades õhupuudust (hingamispuudulikkus)
- turse ja/või vedelik kopsus (kopsuödem)
- kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- normist kõrvalekalded kopsu röntgenuuringus (kopsu infiltratsioon)
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia)
- puudulik hapniku imendumine kopsus (hüpoksia)
- reljeefne nahalööve (makulopapulaarne lööve)
- haigus, mis põhjustab luutiheduse vähenemist ja muudab luud nõrgemaks, rabedamaks ja kergemini murduvaks (osteoporoos)
- süstekoha reaktsioon

### **Harvaesinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- tugev valu luudes, rindkeres, soolestikus või liigestes (sirprakuline aneemia koos kriisiga)
- äkiline eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- liigeste valu ja paistetus, sarnane podagra (pseudopodagra)

- muutus kehavedelike reguleerimises organismis ja võib põhjustada paistetust (vedelikumahu häired)
- naha veresoontepõletik (kutaanne vaskuliit)
- ploomivärvi kõrgemad valulikumad kohad jäsemetel ja mõnikord ka näol ning kaelal koos palavikuga (Sweeti sündroom)
- reumatoidartriidi ägenemine
- ebataoline muutus uriinis
- luutiheduse vähenemine
- aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletik; vt lõik 2.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Zarzio't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP” ja süstli etiketil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida süstel karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Juhuslik külmumine ei kahjusta Zarzio't.

Süstli tohib külmkapist välja võtta ja jätta toatemperatuurile ühekordselt maksimaalselt 72 tunniks (hoituna temperatuuril kuni 25°C). Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate värvimuutust, hägusust või tahkeid osakesi; ravim peab olema selge värvitu või kergelt kollakas vedelik.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Zarzio sisaldab**

- Toimeaine on filgrastiim.  
Zarzio 30 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis: üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut filgrastiimi 0,5 ml-s, vastavalt 60 miljonit ühikut/ml.  
Zarzio 48 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis: üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut filgrastiimi 0,5 ml-s, vastavalt 96 miljonit ühikut/ml.
- Teised koostisosad on glutaamhape, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi.
- Süstla nõelakate võib sisaldada looduslikku kummi (lateksit).

#### **Kuidas Zarzio välja näeb ja pakendi sisu**

Zarzio on selge värvitu või veidi kollakas süste- või infusioonilahus süstlis.

Zarzio't turustatakse pakendites, mis sisaldavad 1, 3, 5 või 10 süstlit koos süstenõelaga ja nõelakaitsega või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

### Tootja

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

### Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.  
<http://www.ema.europa.eu>

---

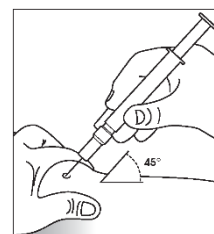
### Juhised enda süstimiseks

Selles lõigus leiate teavet selle kohta, kuidas Zarzio't endale ise süstida. **Tähtis on mitte püüda end süstida, kui arst või õde ei ole teid spetsiaalselt õpetanud.** Zarzio't turustatakse koos nõelakaitsega või ilma ning teie arst või õde näitab teile, kuidas seda kasutada. Kui te ei ole süstimise suhtes kindel või on teil küsimusi, küsige abi arstilt või õelt.

1. Peske käed.
2. Võtke süstal pakendist välja ja eemaldage süstenõelalt kaitsekork. Süstaldele on märgitud jaotusringid, et võimaldada vajadusel osalist kasutamist. Iga jaotusring vastab mahule 0,1 ml. Kui kasutatakse vaid osa süstla sisust, tuleb ebavajalik lahus enne süstimist eemaldada.
3. Puhastage süstekoht nahal alkoholiga niisutatud vatitupsuga.
4. Haarake pöidla ja nimetissõrmega nahast, nii et moodustub nahavolt.
5. Suruge nõel kiire ja kindla liigutusega nahavoldi sisse. Süstige Zarzio lahus nii, nagu arst on teile näidanud. Kui te ei ole milleski kindel, pöörduge oma arsti või apteekri poole.

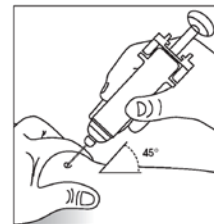
### Nõelakaitseta süstel

6. Suruge kolbi aeglaselt ja ühtlaselt, hoides nahavolti sõrmede vahel.
7. Pärast vedeliku süstimist tõmmake nõel välja ja laske nahk lahti.
8. Kõrvaldage kasutatud süstel selleks ette nähtud mahutisse. Kasutage iga süstlit ainult ühekordselt.



## Nõelakaitsega süstel

6. Hoides nahavolti sõrmede vahel, vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Ärge vabastage survet kolvile!
7. Pärast vedeliku süstimist tõmmake nõel välja, säilitades surve kolvile, ja laske seejärel nahk lahti.
8. Vabastage kolb. Nõelakaitse liigub kiiresti nõela peale.
9. Visake kogu kasutamata ravim või jäätmematerjal ära. Kasutage iga süstlit ainult üheks süstiks.



---

### **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:**

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Manustada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi. Lühiajaline juhuslik külmumine ei mõjuta Zarzio stabiilsust.

Zarzio ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse saastumise riski vähendamiseks on Zarzio süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Süstla nõelakork võib sisaldada looduslikku kummi (lateksit), mida ei tohi käsitseda kummi suhtes tundlikud inimesed.

### Lahjendamine enne manustamist (soovi korral)

Vajaduse korral võib Zarzio't lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses. Zarzio't ei tohi lahjendada naatriumkloriidilahustes.

Lahjendamine lõpliku kontsentratsioonini < 0,2 miljonit ühikut (2 mikrogrammi)/ml ei ole ühelgi juhul soovitatav.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 miljoni ühiku (15 mikrogrammi)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumialbumiini (HSA), kuni saavutatakse lõplikuks kontsentratsiooniks 2 mg/ml.

Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese seerumialbumiini lahust (Ph. Eur.).

50 mg/ml (5%) glükoosilahuses lahjendatud filgrastiim sobib klaasi ning mitmesuguste plastikutega, sealhulgas polüvinüülkloriidi, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Pärast lahjendamist: lahjendatud infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus püsib temperatuuril 2°C...8°C tõestatud 24 tundi. Bakteriaalse saastumise vältimiseks tuleks lahust manustada kohe. Kui lahust ei manustata kohe, vastutab kasutajaseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Tavaliselt ei tohiks lahust hoida temperatuuril 2°C...8°C kauem kui 24 tundi, v.a juhul, kui lahjendamine on läbi viidud kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

### Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist nõelatorkega vigastuste tekitamise vältimiseks. See ei mõjuta süstli tavapärasest kasutamist. Vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Kolbi all hoides tõmmake süstel patsiendi nahast välja. Kolvi vabastamisel katab nõelakaitse nõela.

### Nõelakaitseta süstli kasutamine

Manustage annus vastavalt tavapärastele ravijuhistele.

### Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.