

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zarzio 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben
Zarzio 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Zarzio 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben
60 millió egység (600 mikrogrammnak [μg] megfelelő) filgrasztimot* tartalmaz milliliterenként.
30 millió E (300 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-ben az előretöltött fecskendő.

Zarzio 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben
96 millió egység (960 mikrogrammnak [μg] megfelelő) filgrasztimot* tartalmaz milliliterenként.
48 millió E (480 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-ben az előretöltött fecskendő.

* rekombináns metionilált humán granulocytakolónia-stimuláló faktor (G-CSF), amit *Escherichia coli* baktériumtörzsben, rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

50 mg szorbitot (E 420) tartalmaz milliliterenként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben (injekció vagy infúzió).
Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- A neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentése malignus megbetegedések (a krónikus myeloid leukaemia és a myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt a szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél, valamint a neutropenia időtartamának csökkentése olyan myeloablatív terápiában, majd ezt követően csontvelő-átültetésben részesülő betegeknél, akiknél gondolni kell a hosszan tartó, súlyos neutropenia fokozott kockázatára.

A filgrasztim biztonságossága és hatásossága citotoxikus kezelésben részesülő felnőttek és gyermekek esetén hasonló.
- A perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC-k) mobilizálása.
- Súlyos kongenitális, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő felnőtt vagy gyermek betegeknél, akiknek az abszolút neutrofilszám $\leq 0,5 \times 10^9/l$, és akiknek az anamnézisében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek; a filgrasztim hosszú távú alkalmazása a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére javallt.
- Előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a tartós neutropenia (abszolút neutrofil-szám = ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) kezelésére, a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentésére javallt, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem alkalmazhatók.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A filgrasztim-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal együttműködésben adható, ahol megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a G-CSF-fel végzett kezelés, illetve a hematológia terén, és rendelkezésre áll a szükséges diagnosztikai felszerelés. A mobilizáció és apheresis eljárásokat az adott szakterületen megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai–hematológiai centrummal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoieticus progenitor sejtek monitorozása megfelelő módon elvégezhető.

Szokásos citotoxikus kemoterápia

Adagolás

A filgrasztim ajánlott dózisa 0,5 millió E/ttkg/nap (5 mikrogramm/ttkg/nap). A filgrasztim első dózisa a citotoxikus kemoterápia után legalább 24 óra elteltével adható. Randomizált klinikai vizsgálatokban 230 mikrogramm/m²/nap (4,0–8,4 mikrogramm/ttkg/nap) subcutan beadott dózisoskat alkalmaztak.

A filgrasztim naponkénti adását addig kell folytatni, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszámon túljutva a neutrofilszám normalizálódik. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy az ezeknek a feltételeknek megfelelő kezelési időtartam akár 14 napig is eltarthat. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózisától és ütemezésétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a filgrasztim-terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a filgrasztim adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várható legalacsonyabb számról emelkedni nem kezd, és el nem éri a normál értéket. Nem ajánlott a filgrasztim-terápiát idő előtt, a várható legalacsonyabb neutrofilszám elérését megelőzően abbahagyni.

Az alkalmazás módja

A filgrasztim adható naponta beadott subcutan injekció, vagy ugyancsak naponta, 30 perc alatt beadott 5%-os glükóz-oldattal hígított intravénás infúzió formájában (lásd 6.6 pont). A legtöbb esetben a subcutan beadási mód részesítendő előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek a többszörös dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

Adagolás

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa 1,0 millió E/ttkg/nap (10 mikrogramm/ttkg/nap). A filgrasztim első dózisát legalább 24 órával a citotoxikus kemoterápia után, és legalább 24 órával a csontvelő-infúziót követően kell beadni.

Amint a neutrofilszám túljutott a legalacsonyabb értéken, a filgrasztim napi dózisát a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

Neutrofilszám	Filgrasztim-dózis beállítása
> $1,0 \times 10^9/l$ három egymást követő napon keresztül	A dózis 0,5 millió E/ttkg/nap (5 mikrogramm/ttkg/nap) dóziszra csökkentendő
Ezt követően, ha az ANC > $1,0 \times 10^9/l$ marad további három napon át	A filgrasztim adását fel kell függeszteni
Amennyiben az ANC < $1,0 \times 10^9/l$ értékre csökken a kezelési periódus alatt, a filgrasztim dózisát a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni.	
ANC = abszolút neutrofilszám	

Az alkalmazás módja

A filgrasztim adható 30 perc alatt vagy 24 óra alatt beadott intravénás infúzióként, vagy pedig 24 órás folyamatos subcutan infúzióként is. A filgrasztimot 20 ml 5%-os glükóz-oldatban kell felhígítani (lásd 6.6 pont).

PBPC mobilizálására, myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC-transzplantáción áteső betegeknél

Adagolás

Monoterápiában alkalmazott filgrasztim PBPC mobilizáláshoz ajánlott dózisa 1,0 millió E/ttkg/nap (10 mikrogramm/ttkg/nap) 5–7 egymást követő napon át adva. A leukoferézis időzítése: Gyakran elegendő 1 vagy 2 leukoferézis az 5. és 6. napon. Egyéb körülmények között további leukoferézisek elvégzése válhat szükségessé. A filgrasztim adagolását az utolsó leukoferézisig kell folytatni.

A filgrasztim ajánlott dózisa myelosuppressív kemoterápiát követő PBPC-mobilizáláshoz 0,5 millió E/ttkg/nap (5 mikrogramm/ttkg/nap), a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve adva, egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám visszatér a normális tartományba. A leukoferézist abban a periódusban célszerű végezni, amikor az abszolút neutrofilszám < $0,5 \times 10^9/l$ -ről > $5,0 \times 10^9/l$ -re emelkedik. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukoferézis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukoferézisek elvégzése javasolt.

Az alkalmazás módja

PBPC mobilizáláshoz monoterápiában alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztim adható 24 órás folyamatos subcutan infúzióként vagy subcutan injekcióként. Infúziókhöz a filgrasztimot 20 ml 5%-os koncentrációjú glükóz-oldatban kell feloldani (lásd 6.6 pont).

PBPC-mobilizáláshoz myelosuppressív kemoterápiát követően alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztimot subcutan injekcióként kell beadni.

PBPC mobilizálására, allogén PBPC-transzplantáción áteső normál donorok esetén

Adagolás

Egészséges donorokon végzett PBPC mobilizáció céljából a filgrasztimot 1,0 millió E/ttkg/nap (10 mikrogramm/ttkg/nap) dózisban kell adni 4-5 egymást követő napon keresztül. A leukoferézist az 5. napon kell elkezdni, és szükség esetén a 6. napig kell folytatni a 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömeg-kilogramm (ttkg) érték elérésre érdekében.

Az alkalmazás módja

A filgrasztimot subcutan injekcióként kell beadni.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Adagolás

Kongenitális neutropenia:

Az ajánlott kezdő dózis 1,2 millió E/ttkg/nap (12 mikrogramm/ttkg/nap), egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia:

Az ajánlott kezdő dózis 0,5 millió E/ttkg/nap (5 mikrogramm/ttkg/nap), egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózisbeállítás:

A filgrasztimot naponta subcutan injekcióként kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé emelkedik. A terápiás válasz elérését követően azt a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós naponkénti adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően, a kezdő dózis a neutrofil választól függően megkettőzhető vagy felezhető. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az $1,5 \times 10^9/l$ és $10 \times 10^9/l$ közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegeknél megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. A klinikai vizsgálatokban a válaszadó betegek 97%-a $\leq 24 \mu g/ttkg/nap$ dózis mellett adott teljes választ. Az SCN-ben szenvedő betegeknél a $24 \mu g/ttkg/nap$ dózisonál nagyobb filgrasztim mennyiség hosszú távú biztonsági kockázatai nem ismertek.

Az alkalmazás módja

Kongenitális, idiopátiás vagy ciklikus neutropenia: A filgrasztimot subcutan injekcióként kell beadni.

HIV-fertőzött betegeknél

Adagolás

Neutropenia megszüntetésére:

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa 0,1 millió E/ttkg/nap (1 mikrogramm/ttkg/nap). A dózis a maximális 0,4 millió E/ttkg/nap (4 mikrogramm/ttkg/nap) dóziséig emelhető, egészen addig, amíg sikerül elérni a normális neutrofilszámot, és ez fenntartható (abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$). Klinikai vizsgálatokban a betegek $> 90\%$ -a reagált ezekre a dózisokra, a neutropenia 2 nap alatt (közéérték) megszűnt.

A betegek kis hányadánál ($< 10\%$) legfeljebb 1,0 millió E/ttkg/nap (10 mikrogramm/ttkg/nap) dóziséig kellett emelni a dózisokat a neutropenia megszüntetéséhez.

A normális neutrofilszám fenntartására:

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony dózist, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta 30 millió E/nap (300 mikrogramm/nap) ajánlott. A beteg abszolút neutrofilszámának értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értéken tartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 30 millió E/nap (300 mikrogramm/nap) dózist kellett adni hetente 1–7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására; a medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Az alkalmazás módja

Neutropenia megszüntetésére vagy a normális neutrofilszám fenntartására: A filgrasztimot subcutan injekcióként kell beadni.

Idősek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokban kis számban részt vettek idős betegek. Ebben a csoportban azonban nem végeztek speciális vizsgálatokat, ezért ilyen betegeknél nem adható specifikus adagolási javaslat.

Vesekárosodás

A súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő, filgrasztimmal kezelt betegeken végzett klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a filgrasztim farmakokinetikai és farmakodinámiás profilja az egészséges egyénekéhez hasonló. Ilyen körülmények között dózismódosítás nem szükséges.

Gyermekgyógyászati alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

Az SCN vizsgálati programban résztvevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. A kezelés hatásossága egyértelmű volt ebben a korcsoportban, amelyben a legtöbb beteg kongenitális neutropeniában szenvedett. Súlyos krónikus neutropeniával kezelt gyermekgyógyászati betegeknél nem mutatkozott különbség a biztonságossági profilt illetően.

Gyermekgyógyászati betegek klinikai vizsgálatából származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek és gyermekek körében.

A gyermekeknek ajánlott adagolás megegyezik a myelosuppressív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek dózisaival.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A granulocytá-kolónia stimuláló faktor (G-CSF) könnyebb nyomonkövethetősége érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A javallatokkal kapcsolatos különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

Túlérzékenység

Filgrasztimmal kezelt betegeknél túlérzékenységről számoltak be – beleértve az anaphylaxiás reakciókat is – a kezdeti, illetve későbbi kezelése során is. A Zarzio alkalmazását végleg le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős túlérzékenység lép fel. A Zarzio nem adható olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében a filgrasztimmal vagy pegfilgrasztimmal szembeni túlérzékenység szerepel.

Pulmonalis mellékhatások

G-CSF alkalmazása után a pulmonalis mellékhatásokról, főként intersticiális tüdőbetegségről számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdő infiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A pulmonalis tünetek, pl. köhögés, láz és dyspnoe

fellépése a radiológiai módszerekkel igazolt tüdőinfiltráció kíséretében, valamint a légzésfunkció romlása, az akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. Ilyen esetben a filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Glomerulonephritis

A filgrasztimot vagy pegfilgrasztimot kapó betegeknél glomerulonephritisről számoltak be. A glomerulonephritis a filgrasztim, illetve a pegfilgrasztim dózisának csökkentése vagy elhagyása után rendszerint megszűnt. Vizeletvizsgálattal történő monitorozás javasolt

Kapilláriszivárgás-szindróma

Granulocytakolónia-stimuláló faktor alkalmazását követően kapilláriszivárgás-szindrómáról számoltak be, mely megkésett kezelés esetén életveszélyes lehet, és melyet hypotonia, hypoalbuminaemia, oedema és hemokoncentráció jellemez. Azokat a betegeket, akiknél kialakulnak a kapilláriszivárgás-szindróma tünetei, szorosan monitorozni kell, és standard tüneti terápiában kell részesíteni, beleértve esetleg az intenzív ellátás szükségességét is (lásd 4.8 pont).

Splenomegalia és lépruptura

Filgrasztim alkalmazása után splenomegaliával járó, tünetmentes esetekről, illetve léprupturáról számoltak be betegeknél. A lépruptura néhány esetben halálos kimenetelű volt. Ezért a lép méretét gondosan monitorozni kell (pl. fizikális vizsgálattal, ultrahanggal). A lépruptura diagnózisa azoknál a donoroknál és/vagy betegeknél merülhet fel, akik bal felhási vagy bal vállfájdalomról számolnak be. A dózis csökkentése lassította vagy megállította a további lépmegnagyobbodást, és a betegek 3%-ában splenectomiára volt szükség.

Malignus sejtnövekedés

A G-CSF *in vitro* serkentheti a myeloid sejtek növekedését, és *in vitro* egyes nem myeloid sejteken hasonló hatásokat lehet megfigyelni.

Myelodysplasiás szindróma vagy krónikus myeloid leukaemia

A filgrasztim alkalmazásának biztonságossága és hatásossága nem bizonyított myelodysplasiás szindrómában vagy krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegeknél. A filgrasztim adása ilyen esetekben nem javasolt. Különösen gondosan kell különbséget tenni a krónikus myeloid leukaemia blasztos transzformációja és az akut myeloid leukaemia diagnózisa között.

Akut myeloid leukaemia

Mivel a szekunder AML-ben szenvedő betegekkel kapcsolatosan csak korlátozott mennyiségű biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adat áll rendelkezésre, a filgrasztimot ilyen esetekben különös körültekintéssel kell alkalmazni. A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 évesnél fiatalabb, jó citogenetikával [(t(8;21), t(15;17) és inv(16)] rendelkező *de novo* AML betegeknél nem igazolták.

Thrombocytopenia

Filgrasztimot kapó betegeknél thrombocytopeniát jelentettek. A vérlemezkeszámokat szorosan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Thrombocytopenia kialakulása esetén, ha a vérlemezkeszám 100×10^9 /liter alá csökken, megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy a filgrasztim dózisának csökkentése.

Leukocytosis

A 0,3 millió E/ttkg/nap (3 mikrogramm/ttkg/nap) filgrasztim-dózisnál nagyobb adagot kapó betegek kevesebb mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Az ilyen fokú leukocytosissal közvetlen összefüggést mutató mellékhatásokról nem számoltak be. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt rendszeresen ellenőrizni kell a fehérvérsejtszámot. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a filgrasztim-kezelést haladéktalanul fel kell függeszteni. A PBPC mobilizálásra történő alkalmazás esetében a filgrasztim szedését csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

Immunogenitás

Mint minden terápiás célú fehérje esetében, itt is fennáll az immunogenitás lehetősége. A filgrasztimmal szembeni antitestek termelődésének aránya általában alacsony. Kötődő antitestek előfordulnak, ahogy az minden biológiai hatóanyag esetében várható, eddig azonban nem társultak neutralizáló aktivitással.

Társbetegségekkel kapcsolatos különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

Különleges óvintézkedések sarlósejtes jelleg és sarlósejtes anémia esetében

Sarlósejtes jellegű betegek (heterozigóta hordozó) és sarlósejtes anaemiában szenvedők (homozigóta) esetében a filgrasztim alkalmazása során beszámoltak sarlósejtes krízisekről, amelyek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A kezelőorvosoknak óvatosan kell eljárniuk, ha filgrasztimot írnak fel ilyen betegek számára.

Osteoporosis

A 6 hónapnál hosszabb ideig folyamatos filgrasztim kezelésben részesülő, osteoporosisban is szenvedő betegeknél szükségessé válhat a csontsűrűség ellenőrzése

Különleges óvintézkedések rákos betegeknél

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia adagjának a meghatározott dózistartomány fölé történő emelésére.

Nagy dózisú kemoterápiával járó kockázatok

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különösen óvatosan kell eljárni, mivel nem mutattak ki fokozott tumor-ellenes hatékonyságot, az emelt dózisú kemoterápiás szerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, pl. szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, tanulmányozza az alkalmazott kemoterápiás szer Alkalmazási előírását).

A kemoterápia hatása az erythrocytákra és thrombocytákra

A filgrasztim-kezelés önmagában nem zárja ki a myelosuppressiv kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterápiás dózisokat kaphat (pl. az előírás szerinti teljes adagot), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a thrombocytaszám és a hematokrit-érték rendszeres ellenőrzése. Különleges óvatosság szükséges olyan kemoterápiás készítmények alkalmazásakor, melyek mono- és kombinációs terápiában egyaránt ismertén súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása bizonyítottan csökkenti a myelosuppressiv vagy myeloablativ kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia emlődaganatban és tüdőkarinómban szenvedő betegeknel

A forgalomba hozatal követő megfigyelés vizsgálat során myelodysplasiás szindrómát (MDS) és akut myeloid leukaemiát (AML) hoztak összefüggésbe a pegfilgrasztim, egy alternatív G-CSF-gyógyszer kemoterápiával és/vagy sugárterápiával való együttes alkalmazásával emlődaganatban vagy tüdőkarinómban szenvedő betegeknel. Hasonló összefüggés a filgrasztim és az MDS/AML között nem volt megfigyelhető. Ennek ellenére az emlődaganatban vagy tüdőkarinómban szenvedő betegeknel figyelemmel kell kísérni az MDS/AML esetleges jeleit és tüneteit.

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtsszámmal rendelkező betegeknel nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilsszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtsszámmal rendelkező betegeknel (pl. extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknel a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofil-válasz.

Esetenként érrendszeri betegségekről, többek között venoocclusiv betegségről és a folyadék háztartás volumenzavarairól számoltak be olyan betegeknel, akiknel a nagydózisú kemoterápiát követően transzplantációt hajtottak végre.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett G-CSF-et kapó betegeknel graft-versus-host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A növekedési faktoral végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoeticus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmenetileg pozitív eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt figyelembe kell venni.

Egészséges önkénteseknel és daganatos betegeknel a G-CSF alkalmazását követően aortitist jelentettek. Az észlelt tünetek közé tartozott a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és emelkedett gyulladási markerek (pl. C-reaktív fehérje és fehérvérsejtsszám). Az aortitist a legtöbb esetben CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és a G-CSF adásának leállítása után rendeződött. Lásd még: 4.8. pont.

Különleges óvintézkedések PBPC-mobilizáción áteső betegeknel

Mobilizálás

A két javasolt mobilizációs módszert (filgrasztim önmagában vagy myelosuppressiv kemoterápiával kombinálva) illetően egyazon betegpopuláción belül nem végeztek prospektív, randomizált, összehasonlító vizsgálatokat. Az egyes betegek közötti különbségek, illetve a CD34⁺ sejtek laboratóriumi meghatározásai közötti különbségek mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok közvetlen összevetése. Ezért nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizálás módszerét az adott betegnel kitűzött átfogó terápiai cél alapján kell kiválasztani.

Előzetes citotoxikus kezelés

Az előzőleg extenzív myelosuppressiv kezelésben részesült betegeknel nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor sejtsszámot ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg) vagy a vérlemezkeszám helyreállításának ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus szerek rendkívüli toxicitást gyakorolnak a haemopoeticus progenitor sejtraktárra, és nemkívánatos módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan-, karmusztin- (BCNU) és karboplatin-kezelés csökkentheti a progenitorok számát. Kimutatták azonban, hogy a melfalan, karboplatin vagy BCNU

filgrasztimmal együtt adva hatékonyan mobilizálja a progenitor sejteket. Perifériás vér progenitor sejt transzplantáció elrendelésekor javasolt az őssejt-mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknek a nagy dózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert őssejtek mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszernek. A CD34⁺ sejtszámok áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott precíz módszer szerint változnak, és a más laboratóriumok vizsgálatait alapján javasolt sejtszámokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A visszainfundált CD34⁺ sejtek száma és a nagy dózisú kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai elemzése komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejtszám $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai rekonstitúciót eredményez. Ennél nagyobb mértékű kinyert őssejt szám gyorsabb normalizálódást, az ennél kevesebb pedig lassúbb normalizálódást eredményez.

Különleges óvintézkedések PBPC-mobilizáción áteső normál donorok esetében

A PBPC mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén őssejt-transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC mobilizáció csak azon donorok esetében vehető fontolóra, akik megfelelnek az őssejt-donációra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak. Ilyenkor különös figyelmet kell fordítani a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre.

A filgrasztim hatásosságát és biztonságosságát még nem vizsgálták 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál.

A filgrasztim alkalmazása és a leukoferézis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben $< 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámra számoltak be, amit a leukoferézis eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukoferézis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma $< 100 \times 10^9/l$ a leukoferézis előtt; általában nem szabad apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám $< 75 \times 10^9/l$.

Nem végezhető leukoferézis antikoagulánsal kezelt donorokon vagy az ismertén véralvadási zavarban szenvedőknél.

A PBPC-mobilizáció érdekében G-CSF-kezelésben részesülő donorokat a hematológiai értékek normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani.

Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC-mobilizáción áteső recipiensek esetében

A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő-transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatás az akut és krónikus graft-versus-host betegség kialakulásának fokozott kockázatával járhat együtt.

Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegeknél

A filgrasztim nem adható súlyos kongenitális neutropeniában szenvedő betegeknél, akiknél leukaemia alakult ki vagy a leukaemiás folyamatra utaló jel észlelhető.

Vérsejtszámok

Egyéb vérsajtóváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anémiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejtszámok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a súlyos krónikus neutropenia diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoeticus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke számlálást is magába foglaló teljes vérkép, illetve csontvelő morfológiai és karyotypus vizsgálatot kell elvégezni.

Filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő, klinikai vizsgálatban résztvevő betegeknél ritkán (kb. 3%) myelodisplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak kongenitális neutropeniában szenvedő betegeknél figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés bizonytalan. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket - ideértve a „7-es monosomiát” - találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonytá teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, MDS-re vagy leukaemia transzformációra. A betegeknél rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő vizsgálatot ajánlott végezni.

Egyéb különleges óvintézkedések

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, pl. a vírusfertőzéseket, ki kell zárni.

Gyakori volt a haematuria, és kisszámú betegnél proteinuria fordult elő. Ennek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknél nem állapították meg.

Különleges óvintézkedések HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél

Vérsejtszámok

Az abszolút neutrofilszámot (ANC) szorosan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám növekedéssel reagálhat a filgrasztim első dózisára. A filgrasztim alkalmazásának első 2-3 napján az abszolút neutrofilszámot ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az abszolút neutrofilszámot az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 30 millió E/nap (300 mikrogramm/nap) filgrasztim-dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút neutrofilszáma széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim bármely tervezett beadása előtt levenni.

Az emelt dózissal myelosuppressív gyógyszerekkel járó kockázat

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a myelosuppressív kezelések miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy gyakrabban kapja ezeket a kezeléseket, így a beteg a thrombocytopenia és anémia fokozott kockázatának lehet kitéve. A vérkép rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

Myeloszuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, pl. *a Mycobacterium avium* komplex, vagy rosszindulatú folyamatok, pl. lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy rosszindulatú elváltozásban szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapterbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem eléggé bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

Segédanyagok

A Zarzio szorbitot (E420) tartalmaz. Örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha az feltétlenül szükséges.

Csecsemőknél és fiatal gyermekeknél (2 éves kor alatt) még diagnosztizálatlan örökletes fruktózintolerancia állhat fenn. Az intravénásan alkalmazott (szorbit-/fruktóztartalmú) gyógyszerek életveszélyesek lehetnek, és ennél a betegcsoportnál ellenjavalltak, kivéve, ha alkalmazásuk klinikailag feltétlenül szükséges, és nem áll rendelkezésre más gyógyszer.

A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes beteg esetében meg kell ismerni a részletes kórtörténetet, különös tekintettel az örökletes fruktózintolerancia tüneteinek jelentkezésére.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A myelosuppressiv citotoxikus kemoterápiával egyazon napon adott filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták egyértelműen. A gyorsan osztódó myeloid sejtek myelosuppressiv citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kiszámú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes bizonyítékok szerint a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoeticus növekedési faktorokkal és cytokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem vizsgálták.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, valószínűleg a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen jellegű kölcsönhatás káros lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak. Nyulaknál fokozott embrióvesztést figyeltek meg a klinikai expozíciót többszörösen meghaladó expozíciók esetében, maternalis toxicitás jelenlétében (lásd 5.3 pont). Vannak közlemények a szakirodalomban, melyekben terhes nőknél kimutatták a filgrasztim átjutását a placentán.

A Zarzio alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Zarzio alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást

függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A filgrasztim nem befolyásolta hím, illetve nőstény patkányok reprodukciós teljesítményét, illetve termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A filgrasztim kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A filgrasztim alkalmazása után szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a.) A biztonságossági profil összefoglalása

A filgrasztim-kezelés során bekövetkező legsúlyosabb mellékhatások közé tartoznak a következők: anaphylaxias reakciók, súlyos pulmonalis mellékhatások (beleértve az intersticiális tüdőgyulladást és az ARDS-t), kapilláris szivárgás szindróma, súlyos splenomegalia/lépruptura, myelodysplasiás szindrómába vagy leukaemiába történő átmenet SCN-ben szenvedő betegeknél, GvHD az allogén csontvelő-transzplantáción vagy progenitor sejt transzplantáción átesett betegeknél, és sarlósejtes krízis a sarlósejtes anémiában szenvedő betegeknél.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a láz, a musculoskelatalis fájdalom (amely magában foglalja a csontfájdalmat, hátfájást, arthralgiát, myalgia, végtagfájdalmat, musculoskelatalis fájdalmat, musculoskelatalis mellkasi fájdalmat, nyaki fájdalmat), az anémia, a hányás és a hányinger. A rákos betegek klinikai vizsgálataiban a musculoskelatalis fájdalom a betegek 10%-ánál enyhe vagy közepesen erős volt, a betegek 3%-ánál pedig súlyos.

b.) A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban szereplő adatok azokat a mellékhatásokat tüntetik fel, melyeket vagy klinikai vizsgálatok során jelentettek, vagy spontán jelentésekből származnak. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszer	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Szepszis Bronchitis Felső légúti fertőzés Húgyúti fertőzés		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anémia ^c	Splenomegalia ^a Csökkent hemoglobinszint ^c	Leukocytosis ^a	Lépruptura ^a Sarlósejtes anémia és krízis
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység Gyógyszerérzékenység ^a Graft-versus-host betegség ^b	Anafilaxiás reakció

MedDRA szervrendszer	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy ^c Emelkedett laktát-dehidrogenáz aktivitás a vérben	Hiperurikémia Emelkedett húgysavszint a vérben ^a	Csökkent vércukorszint Álköszvény ^a (Chondrocalcinosis pirofoszfát) A folyadék-háztartás volumen-zavarai
Pszichiátriai kórképek		Álmatlanság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás ^a	Szédülés Hypaesthesia Paresthesia		
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia Hypotonia	Venoocclusiv betegség ^d	Aortitisz Kapilláris szivárgás szindróma ^a
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Haemoptoe ^c Dyspnoe Köhögés ^a Oropharyngealis fájdalom ^{a,c} Epistaxis	Akut respiratorikus distressz szindróma ^a Légzési elégtelenség ^a Tüdőödéma ^a Tüdővérzés Interstitialis tüdőbetegség ^a Tüdőinfiltrátum ^a Hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^{a, c} Hányás ^{a, c} Hányinger ^a	Szájfájdalom Székrekedés ^c		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Hepatomegalia Az alkalikus foszfátáz emelkedett aktivitása a vérben	Emelkedett aszpartát-amino-transzferáz-szint Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia ^a	Kiütés ^a Bőrpír	Makulopapularis kiütés	Cutan vasculitis ^a Sweet-szindróma (akut lázas neutrofil dermatózis)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom ^c	Izomgörcs	Osteoporosis	Csökkent csontsűrűség Rheumatoid arthritis exacerbációja

MedDRA szervrendszer	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonephritis Kóros vizeletvizsgálati lelet
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság ^a Nyálkahártyagyulladás ^a	Mellkasi fájdalom ^a Fájdalom ^a Asthenia ^a Rossz közérzet ^c Perifériás oedema ^c	Reakció a beadás helyén	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció ^c		

^a Lásd a c pontot (Válogatott mellékhatások leírása)

^b Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél graft-versus-host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd a c pontot).

^c Ide tartozik a csontfájdalom, hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletális fájdalom, musculoskeletális eredetű mellkasi fájdalom, nyakfájdalom.

^d Ezeket az eseteket a forgalomba hozatalt követően figyelték meg csontvelő-átültetésen vagy PBPC-mobilizáción átesett betegeknél.

^e Filgrasztim kezelésben részesülő betegeknél gyakoribb előfordulású nemkívánatos események a placebót kapó betegekhez képest, amelyek malignus alapterbetegségnek vagy citotoxikus kemoterápiának tulajdoníthatók.

c.) Válogatott mellékhatások leírása

Túlérzékenység

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiáról, bőrkkiütésről, csalánkiütésről, angiodémáról, dyspnoéről, illetve hypotoniáról számoltak be a kezelés kezdetekor vagy a későbbi kezelés során. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések az intravénás beadást követően. Néhány esetben a tünetek visszatértek a készítmény ismételt alkalmazásakor, amely oki összefüggésre utal. A filgrasztim alkalmazását véglegesen abba kell hagyni a súlyos allergiás reakciót mutató betegeknél.

A tüdőt érintő mellékhatások

Klinikai vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatalt követően ritkán a tüdőt érintő mellékhatásokról, köztük interstitialis tüdőbetegségről, tüdőödémáról, valamint tüdőinfiltrátumról számoltak be, melyek következményeként néhány esetben akár fatális kimenetelű légzési elégtelenség vagy felnőttkori respiratorikus distressz szindróma (ARDS) alakult ki (lásd 4.4 pont).

Splenomegalia és lépruptura

Splenomegalias és léprupturás eseteket jelentettek a filgrasztim adását követően. A lépruptura néhány esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Kapilláris szivárgás szindróma

Granulocyt-kolónia stimuláló faktor alkalmazása mellett, kapilláris szivárgás szindróma eseteiről számoltak be. Ezek általában előrehaladott rosszindulatú megbetegedésben, illetve szepszisben

szenvedő, többféle kemoterápiás gyógyszert kapó vagy apheresis kezelésben részesülő betegeknél fordultak elő (lásd 4.4 pont).

Cutan vasculitis

Filgrasztimmal kezelt betegeknél beszámoltak cutan vasculitistról. A filgrasztimot kapó betegeknél a vasculitis mechanizmusa nem ismert. Hosszú távú alkalmazás mellett az SCN-ben szenvedő betegek 2%-ánál jelentettek cutan vasculitist.

Leukocytosis

Leukocytosist ($50 \times 10^9/l$ feletti fehérvérsejtszám) a donorok 41%-ánál figyeltek meg, valamint filgrasztim és leukoferézis alkalmazását követően a donorok 35%-ánál észleltek átmeneti thrombocytopeniát ($100 \times 10^9/l$ alatti thrombocytaszám) (lásd 4.4 pont).

Sweet-szindróma

A forgalomba hozatalt követően Sweet-szindrómával (akut febrilis dermatosis) járó esetekről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknél.

Álköszvény (chondrocalcinosis pirofoszfát)

A filgrasztimmal kezelt rákos betegeknél álköszvényt (chondrocalcinosis pirofoszfát) jelentettek.

GvHD

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett, G-CSF-et kapó betegeknél graft-versus-host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.4 és 5.1 pont).

d.) Gyermekek

Gyermekgyógyászati betegek klinikai vizsgálatából származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek és gyermekek körében, ami arra utal, hogy nincs életkorhoz kötött különbség a filgrasztim farmakokinetikájában. Az egyetlen következetesen jelentett nemkívánatos esemény a csont- és izomrendszer fájdalma volt, ami nem tér el a felnőtt populációban tapasztaltaktól.

Nincs elegendő adat a filgrasztim gyermekkorú vizsgálati alanyoknál történő további értékeléséhez.

e.) Egyéb különleges betegcsoportok

Geriatriai alkalmazás

A biztonságosság és a hatásosság tekintetében összességében nem figyeltek meg különbséget a 65 évesnél idősebb, valamint a fiatalabb felnőtt (18 évesnél idősebb), citotoxikus kemoterápiában részesülő vizsgálati alanyok között, illetve a klinikai tapasztalat során sem észleltek különbséget az idős és fiatal felnőtt betegek kezelésre adott reakciójában. Nincs elegendő adat a filgrasztim geriatriai betegeknél, az egyéb engedélyezett javallataiban történő alkalmazásának értékeléséhez.

Gyermekgyógyászati SCN-betegek

Krónikus filgrasztim-kezelésben részesülő, súlyos krónikus neutropeniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél csökkent csontsűrűségről és osteoporosisról számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A filgrasztim túladagolásának hatásait nem vizsgálták. A filgrasztim-kezelés abbahagyása általában 1–2 napon belül a keringő neutrofil sejtek számának 50%-os csökkenését okozza, a normál érték 1–7 napon belüli helyreállásával.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, kolónia-stimuláló faktorok, ATC kód: L03AA02

A Zarzio egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely a funkcionális neutrofilek termelődését és a csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF- (filgrasztim) tartalmú Zarzio 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofilszámát, továbbá kismértékű monocyta-szám növekedést is előidéz. Néhány SCN betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is. Az ilyen betegek némelyikénél már a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofilszám emelkedésének mértéke dózisfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciók tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilszám 1-2 napon belül 50%-kal csökken, és 1-7 napon belül visszatér a normális szintre.

A filgrasztim alkalmazása citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikum-használat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogen leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő-transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas állapotok és a dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő-transzplantációban részesülő betegeknél.

A filgrasztim alkalmazása monoterápiában vagy kemoterápia után a perifériás vérbe mobilizálja a haemopoeticus progenitor sejteket. Ezeket az autológ PBPC-eket ki lehet nyerni, és a nagy dózisú citotoxikus terápia után csontvelő-átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként be lehet infundálni. A PBPC infúzió felgyorsítja a haemopoeticus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve a vérzéses szövődmények kockázatának időtartamát és a thrombocyta transzfúzió szükségességét.

Allogén PBPC-ben részesülő, filgrasztimmal mobilizált betegeknél jelentősen gyorsabb volt a haematológiai javulás, ami a támogatás nélkül bekövetkező vérlemezkeszám-helyreállítás időtartamának jelentős csökkenését eredményezte, az allogén csontvelő-transzplantációval összevetve.

Egy a G-CSF alkalmazását akut leukaemiában szenvedő betegeken végzett csontvelő-átültetés után értékelő retrospektív európai vizsgálat a graft-versus-host betegség (GvHD), a kezeléshez kapcsolódó mortalitás (TRM – treatment related mortality), valamint az elhalálozás kockázatának megnövekedésére utalt G-CSF alkalmazása során. Egy másik, akut és krónikus myelogen leukaemiában szenvedő betegeken végzett retrospektív nemzetközi vizsgálatban nem figyeltek meg a GvHDt, a TRMt és az elhalálozás kockázatát befolyásoló hatást. Allogén transzplantációs vizsgálatok - ideértve kilenc prospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat

és 1 esetkontrollos vizsgálat eredményeit is - metaanalízise során nem találtak az akut GvDH, a krónikus GvDH és a korai, kezeléssel kapcsolatos mortalitás kockázatára gyakorolt hatást.

A GvHD és a TRM relatív kockázata (95%-os CI) Csontvelő-transzplantációt követő G-CSF kezelés után					
Publikáció	A vizsgálat időtartama	N	Akut II – IV fokú GvHD	Krónikus GvHD	TRM
Metaanalízis (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európai retrospektív vizsgálat (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Nemzetközi retrospektív vizsgálat (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Az adott időszakban végzett csontvelő-átültetéseket bevonó vizsgálatokat tartalmazó elemzés; néhány vizsgálatban GM-CSF-t alkalmaztak

^b Az adott időszakban csontvelő-átültetésen átesett betegeket bevonó elemzés

A filgrasztim PBPC-mobilizációra történő alkalmazása normál donorok esetében az allogén PBPC transzplantációt megelőzően

Normál donorok esetén a subcutan 4-5 egymást követő napon alkalmazott 1 millió E/ttkg/nap (10 mikrogramm/ttkg/nap) dózis két leukoferézt követően $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé a donorok többségénél.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos kongenitális, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő gyermek vagy felnőtt betegeknél az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkenni a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV-fertőzött betegeknél fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy myelosuppressív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV-fertőzött betegeknél fokozott mértékű lenne a HIV-replikáció.

Egyéb haemopoeticus növekedési faktorokhoz hasonlóan a G-CSF *in vitro* serkentő hatást gyakorol a humán endothel sejtekre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

204 egészséges önkéntesen egyszeri és ismételt dózissal végzett randomizált kettős vak, keresztezett (cross over) vizsgálatok azt mutatták, hogy a Zarzio farmakokinetikai profilja subcutan és intravénás alkalmazását követően a referencia-készítményéhez hasonló volt.

Felszívódás

A subcutan adott egyszeri 0,5 millió E/ttkg (5 mikrogramm/ttkg) dózis maximális szérumszámkoncentrációt eredményezett 4,5 ± 0,9 óra t_{max} után (közéérték ± SD).

Eloszlás

A filgrasztim megoszlási térfogata a vérben megközelítőleg 150 ml/ttkg. A javasolt dózisok subcutan alkalmazását követően a szérumszámkoncentráció 8–16 órán keresztül 10 ng/ml felett maradt. A filgrasztim-dózis és a szérumszámkoncentráció között pozitív lineáris korreláció áll fenn mind intravénás, mind subcutan alkalmazás esetén.

Elimináció

Egyszeri subcutan alkalmazott Zarzio beadása után a filgrasztim átlagos szérumszint eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 2,7 óra (1,0 millió E/ttkg, 10 mikrogramm/ttkg) és 5,7 óra (0,25 millió E/ttkg, 2,5 mikrogramm/ttkg) között mozgott és 7 napos adagolást követően 8,5–14 óra közötti értékre emelkedett meg.

Az autológ csontvelő-transzplantáció után lábadozó betegeknél legfeljebb 28 napon át folyamatosan alkalmazott filgrasztim-infúzió hatására nem lépett fel gyógyszer-felhalmozódásra utaló jel, és az eliminációs fél-életidő hasonló volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A filgrasztimot akár 1 évig tartó ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban értékelték, és olyan változásokat mutattak ki, amelyek a várt farmakológiai hatásoknak tulajdoníthatók, ideértve a következőket: emelkedett leukocytaszám, myeloid hyperplasia a csontvelőben, extramedullaris granulopoesis és splenomegalia. Ezek a változások a kezelés leállítása után mind normalizálódtak.

A filgrasztim prenatalis fejlődésre kifejtett hatásait patkányokon és nyulakon vizsgálták. Az organogenesis időszakában nyulaknak intravénásan beadott 80 mikrogramm/ttkg/nap filgrasztim maternalis toxicitást okozott, növelte a spontán abortuszok számát és a poszt-implantációs elhalást, továbbá csökkentette az átlagos élő alomszámot és a magzati testtömeget is.

Egy, a referencia filgrasztim termékhez hasonló másik filgrasztim termékkel kapcsolatosan jelentett adatok alapján a fentiekhez hasonlókat észleltek és nőtt a magzati malformációk gyakorisága 100 mikrogramm/ttkg/nap dózis esetén, amely maternalisan toxikus dózis, és kb. 50–90-szer nagyobb szisztémás expozíciónak felel meg, mint amekkora expozíciót az 5 mikrogramm/ttkg/nap klinikai dózist kapó betegeknél figyeltek meg. A embryo-foetalis toxicitást okozó mellékhatások megfigyelt szintje ebben a vizsgálatban 10 mikrogramm/ttkg/nap volt, ami kb. 3–5-ször nagyobb szisztémás expozíciónak felel meg, mint amekkora expozíciót a klinikai dózissal kezelt embereknél megfigyeltek.

Vemhes patkányok esetében nem észleltek maternalis vagy foetalis toxicitást 575 mikrogramm/ttkg/nap értéket meg nem haladó dózisok esetében. A perinatalis és laktációs időszakban filgrasztimmal kezelt patkányok utódainál a külső differenciálódás késését és növekedési retardációt figyeltek meg (≥ 20 mikrogramm/ttkg/nap), továbbá enyhén csökkent a túlélési arány (100 mikrogramm/ttkg/nap).

Nem észleltek, hogy a filgrasztim hatással lett volna hím, illetve nőstény patkányok termékenységére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glutaminsav,
Szorbit (E420),
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Zarzio nem hígítható nátrium-klorid-oldattal.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A hígított filgrasztim üvegen és műanyagban is adszorbeálódhat, kivéve, ha a hígítás 50 mg/ml (5%-os) glükóz-oldattal történik (lásd 6.6 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Hígítás után: A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitását 2 °C–8 °C-on bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontás utáni tárolási időért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, ami szokásos esetben, 2 °C–8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

A felhasználhatósági időtartamon belül, ambuláns használat céljára a beteg kiveheti a fecskendőt a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tarthatja egyszer, egy maximum 8 napos időtartamra. Ezen időtartam végén a terméket nem szabad visszatenni a hűtőbe, és kénytelenül megsemmisítse meg.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Injekciós tűvel (rozsdamentes acél) ellátott, (I-es típusú) üvegből készült 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő és biztonsági tűvédő.

1, 3, 5 vagy 10 előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelések.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Felhasználás előtt az oldatot vizuális ellenőrzésnek kell alávetni. Csak a tiszta, részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni.

A filgrasztim stabilitására nincs negatív hatással, ha véletlenül fagyáspont alatti hőmérsékletnek van kitéve.

A Zarzio nem tartalmaz tartósítószert. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt a Zarzio-fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

Alkalmazás előtti felhígítás (opcionális)

Szükség esetén a Zarzio 50 mg/ml (5%-os) glükóz-oldattal hígítható.

A végső hígított koncentráció semmilyen körülmények között ne legyen < 0,2 millió E/ml (2 mikrogramm/ml).

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt < 1,5 millió E/ml (15 mikrogramm/ml) koncentrációban adják, humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml-es koncentráció.

Példa: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot Ph. Eur. kell adni.

Ha a filgrasztimot 50 mg/ml (5%-os) glükóz-oldattal hígítják, az így elkészített oldat kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (a polipropilén és a polietilén egy kopolimerje) és polipropilénnel.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő használatát. Nyomja lassan és egyenletesen a dugattyút egészen addig, amíg be nem adta a teljes dózist, és a dugattyú nem nyomható mélyebbre. Húzza ki a betegből a fecskendőt, és közben tartsa fenn továbbra is a dugattyúra gyakorolt nyomást! A dugattyú elengedésekor a biztonsági tűvédő elfedi a tűt.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Zarzio 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben

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

Zarzio 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. február 06.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. november 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ/HH}>

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Ausztria

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BIZTONSÁGI TŰVÉDŐVEL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zarzio 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecskendő 30 millió egység (300 mikrogrammnak megfelelő) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-enként (60 millió E/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: glutaminsav, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz és szorbit (E 420). További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben.

1 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
3 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
5 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
10 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alatti (szubkután) vagy intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zarzio 30 millió E/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BIZTONSÁGI TŰVÉDŐVEL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zarzio 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecskendő 48 millió egység (480 mikrogrammnak megfelelő) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-enként (96 millió E/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: glutaminsav, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz és szorbit (E 420). További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben.

1 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
3 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
5 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
10 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alatti (szubkután) vagy intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zarzio 48 millió E/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ BIZTONSÁGI TŰVÉDŐVEL

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zarzio 30 millió E/0,5 ml injekció vagy infúzió

filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ BIZTONSÁGI TŰVÉDŐVEL

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zarzio 48 millió E/0,5 ml injekció vagy infúzió

filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zarzio 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben
Zarzio 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben
filgrasztim

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zarzio, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zarzio alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Zarzio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zarzio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zarzio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zarzio hatóanyaga a filgrasztrim, ami egy fehérvérsejt növekedési faktor (granulocitakolónia-stimuláló faktor) amely a citokineknek nevezett fehérjék csoportjába tartozik. A növekedési faktorok olyan fehérjék, melyeket a szervezet természetes módon termel, de biotechnológiai eljárásokkal elő is állíthatók, gyógyszerként történő alkalmazás céljából. A Zarzio úgy fejti ki a hatását, hogy több fehérvérsejt termelésére serkenti a csontvelőt.

A fehérvérsejtszám csökkenése (neutropénia) többféle ok miatt is bekövetkezhet, melynek következtében a szervezet kevésbé lesz képes harcolni a fertőzésekkel. A Zarzio arra serkenti a csontvelőt, hogy az gyorsan, új fehérvérsejteket termeljen.

A Zarzio alkalmazható:

- kemoterápia után a fehérvérsejtek számának növelése céljából, a fertőzések megelőzésére;
- csontvelő-átültetés után a fehérvérsejtek számának növelése céljából, a fertőzések megelőzésére;
- nagy dózísú kemoterápia előtt, hogy a csontvelőben fokozódjon az őssejtek képzése, amelyeket le lehet venni, és a kezelés után vissza lehet adni Önnek. Őssejteket Öntől vagy egy donortól is lehet izolálni. Ezek az őssejtek azután visszatérnek a csontvelőbe, és vérsejteket képeznek;
- ha Ön súlyos krónikus neutropéniában szenved, a fehérvérsejtek számának növelése céljából, a fertőzések megelőzésére;
- előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, mert segít csökkenteni a fertőzések kockázatát.

2. Tudnivalók a Zarzio alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Zarzio-t

- ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zarzio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kérjük, a kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, **ha Ön:**

- csontritkulásban (egy csontbetegség) szenved;
- sarlósejtes vérszegénységben szenved, mivel a Zarzio sarlósejtes krízist okozhat.

Kérjük, hogy haladéktalanul értesítse kezelőorvosát a Zarzio-kezelés ideje alatt, ha:

- fájdalmat érez a felhas bal oldalán, a bal bordaív alatt vagy a bal vállcsúcs tájékán [ezek lépmegnagyobbodás (szplenomegália) vagy esetleg a lép megrepedésének tünetei lehetnek].
- szokatlan vérzést vagy véraláfutást észlel [ezek a vérlemezkesszám csökkenésének (trombocitopénia) tünetei lehetnek, a véralvadási képesség csökkenésével].
- hirtelen allergiás tünetei jelentkeznek, például bőrkiütés, csalánkiütés vagy viszkető bőr; az arc, az ajkak, a nyelv vagy bármely más testrész duzzanata; légszomj, sípoló légzés vagy nehézlégzés, mert ezek súlyos allergiás reakciót is jelezhetnek (túlérzékenység).
- arca vagy a bokája megdagad, vizelete véressé vagy barna színűvé válik, vagy azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb vizet ürít (glomerulonefritisz).
- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladásának tüneteit tapasztalja; ritka esetben jelentették ezt daganatos betegeknél és egészséges donoroknál. A tünetek közé tartozhat a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladásos markerek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

A filgrasztim hatástalanná válása

Ha azt tapasztalja, hogy a filgrasztim-kezelés hatásossága csökken vagy teljesen hatástalanná válik, kezelőorvosa ki fogja vizsgálni ennek okát, többek között azt is, nem alakultak-e ki az Ön szervezetében ellenanyagok, amelyek hatástalanítják a filgrasztim működését.

Elképzeltető, hogy kezelőorvosa szigorú megfigyelés alá helyezi Önt, lásd a betegtájékoztató 4. pontját.

Amennyiben súlyos, krónikus neutropéniában szenved, fennállhat Önnél a vérrák (leukémia, mielodiszpláziás szindróma [MDS]) kialakulásának a kockázata. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy Önnél milyen a vérrák kialakulásának kockázata, és milyen vizsgálatokra van szükség. Ha Önnél vérrák alakul ki, vagy fennáll Önnél a vérrák kialakulásának lehetősége, kezelőorvosa utasítása nélkül nem alkalmazhatja a Zarzio-t.

Amennyiben Ön össejt donor, 16 és 60 év közöttinek kell lennie.

Fokozott elővigyázatosság szükséges a fehérvérsejteket serkentő készítményekkel történő együttadáskor

A Zarzio a fehérvérsejt termelődését serkentő készítmények csoportjába tartozik. Az egészségügyi szakemberek minden esetben pontosan feljegyzik az Ön által alkalmazott készítményt.

Egyéb gyógyszerek és a Zarzio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Zarzio-t terhes vagy szoptató nők esetében nem vizsgálták.

A Zarzio alkalmazása nem ajánlott a terhesség alatt.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha:

- terhes vagy szoptat,
- fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy
- gyermeket szeretne.

Ha a Zarzio-kezelés alatt teherbe esik, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Ha Zarzio-kezelést kap, abba kell hagynia a szoptatást, kivéve, ha kezelőorvosa mást tanácsol.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zarzio kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Gépjárművezetés és gépek kezelése előtt javasolt addig várni, amíg ki nem derül, hogyan érzi magát a Zarzio alkalmazása után.

A Zarzio szorbitot tartalmaz

A Zarzio szorbitot (E420) tartalmaz.

A szorbit fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktózintoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zarzio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogy kell beadni a Zarzio-t, és milyen adagban kell alkalmazni?

A Zarzio-t általában a bőr alatti szövetek közé adott injekció (szubkután injekciónak hívják) formájában, naponta kell beadni. Naponta, valamely vénán keresztül alkalmazott lassú infúzióként (intravénás infúziónak hívják) is adható. A szokásos adag a betegségtől és testtömegtől függően változó. Kezelőorvosa fogja megmondani Önnel, hogy mennyit kell a Zarzio-ból alkalmaznia.

Kemoterápiát követően csontvelő-átültetésben részesülő betegek:

Az első adag Zarzio-t rendszerint legalább 24 órával a kemoterápiát követően, és legalább 24 órával a csontvelő-átültetés után fogja kapni.

Megtaníthatják Önnel vagy az Önről gondoskodó személyeknek, hogyan kell beadni a szubkután injekciót, így a kezelést otthonában is folytathatja. Ezt azonban nem szabad megpróbálnia anélkül, hogy megfelelő képzést kapott volna az illetékes egészségügyi szakembertől.

Mennyi ideig kell alkalmaznom a Zarzio-t?

Addig kell alkalmaznia a Zarzio-t, amíg a fehérvérsejtszáma nem rendeződik. A szervezetében lévő fehérvérsejtek számának ellenőrzése céljából rendszeresen végeznek majd vérvizsgálatot. Kezelőorvosa fogja megmondani Önnek, hogy mennyi ideig kell alkalmaznia a Zarzio-t.

Alkalmazása gyermekeknél

A Zarzio-t kemoterápiában részesülő vagy nagyon alacsony fehérvérsejtszámú (neutropéniás) gyermekek kezelésére alkalmazzák. Az adagolás kemoterápiában részesülő gyermekek esetében a felnőttekével azonos.

Ha az előírtnál több Zarzio-t alkalmazott

Ne adjon be több gyógyszert, mint amennyit a kezelőorvosa felírt Önnek. Ha úgy gondolja, hogy az előírtnál több Zarzio-t adott be magának, amint lehet, keresse fel kezelőorvosát!

Ha elfelejtette alkalmazni a Zarzio-t

Ha kihagyott egy Zarzio injekciót, vagy túl keveset adott be, amint lehet, keresse fel kezelőorvosát. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát a kezelés alatt:

- ha gyengeséggel, vérnyomáseséssel, nehézlégzéssel, arcduzzanattal járó allergiás reakciót (anafilaxia), bőrkiütést, viszkető bőrkiütést (csalánkiütés), az arc, ajkak, száj, nyelv vagy torok duzzanatát (angioödéma) vagy nehézlégzést (diszpnóé) észlel.
- köhög, lázas vagy nehézlégzés (diszpnóé) lép fel Önnél, mert ezek akut respiratorikus distressz (súlyos légzési elégtelenség, ARDS) jele lehet.
- ha fájdalmat érez a has bal felső területén, a bal bordaív alatt vagy a bal vállcsúcsban, mivel ezek a lépet érintő probléma [lépmegnagyobbodás (szplenomegália) vagy léprededés] tünetei lehetnek.
- ha Önt súlyos krónikus neutropénia miatt kezelik, és vér van a vizeletében (hematuria). Amennyiben ez a mellékhatás előfordul Önnél, illetve ha fehérjét találnak a vizeletében (proteinuria), kezelőorvosa rendszeresen ellenőriztetheti a vizeletét.
- ha az alábbi mellékhatások valamelyike vagy azok közül egyszerre több is jelentkezik Önnél:
 - vizenyő és duzzadás, mely ritkább vizeletürítéssel járhat, légzési nehézség, a has duzzadása és teltségérzés, valamint általános fáradtság-érzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki.

Ezek az úgynevezett „kapilláris szivárgás szindróma” tünetei lehetnek, ami a vér hajszálerekből testbe történő szivárgását okozza, és azonnali orvosi ellátást igényel.

- ha az alábbi tünetek közül egyszerre több is jelentkezik:
 - láz, hidegrázás vagy rendkívüli hidegérzet, magas pulzusszám, zavartság vagy tájékozódási zavar, légszomj, rendkívül erős fájdalom vagy kellemetlen érzés és nyirkos vagy izzadt bőr.

Ezek a szepszis (vagy vérmérgezés) tünetei lehetnek, egy súlyos, a szervezet egészére kiterjedő gyulladási állapoté, amely életveszélyes lehet és sürgős orvosi ellátást igényel.

- ha vesekárosodása (glomerulonefritisz) jelentkezik. A filgrasztimot kapó betegeknél vesekárosodást észleltek. Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, ha arca vagy a bokája megdagad, vizelete véreessé vagy barna színűvé válik, vagy azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb vizet ürít.

A filgrasztim alkalmazásával kapcsolatos gyakori mellékhatás az izom- vagy csontfájdalom (muszkuloskeletális fájdalom), amely szokásos fájdalomcsillapítók (analgetikumok) alkalmazásával enyhíthető. Azoknál a betegeknél, akiknél őssejt- vagy csontvelő-átültetést végeztek, graft-versus-host betegség (GvHD) alakulhat ki, ami egy olyan reakció, melyet a beültetett csontvelő sejtjei indítanak az átültetésben részesülő beteg szervezetére ellen, melynek jelei és tünetei közé tartoznak a tenyéren és a talpon megjelenő kiütések, valamint a szájból, a belekben, a májban, a bőrön, a szemeken, a tüdőben, a hüvelyben és az ízületekben keletkező fekélyek és gyulladás. Egészséges őssejt donoroknál nagyon gyakran észlelt mellékhatás a fehérvérsejtek számának emelkedése (leukocitózis), illetve a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia), ami a vér csökkent alvadási képességét eredményezi, ezeket kezelőorvosa ellenőrizni fogja.

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- a vérlemezkék számának csökkenése, amely csökkenti a vér alvadási képességét (trombocitopénia),
- a fehérvérsejtek számának emelkedése (leukocitózis),
- fejfájás,
- hasmenés,
- hányás,
- hányinger,
- szokatlan hajhullás vagy a hajsálak elvékonyodása (alopécia),
- fáradtság,
- az emésztőrendszert a szájüregtől a végbélnyílásig bélelő nyálkahártya fájdalma és duzzanata (nyálkahártya-gyulladás),
- láz.

Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a tüdő gyulladása (hörghurut),
- felső légúti fertőzés,
- húgyúti fertőzés,
- csökkent étvágy,
- álmatlanság (inszomnia),
- szédülés,
- csökkent érzékelés, különösen a bőrön (hipesztézia),
- a kezek vagy lábak bizsergése vagy zsibbadása (paresztézia),
- alacsony vérnyomás (hipotónia),
- magas vérnyomás (hipertónia),
- köhögés,
- vér felköhögése (hemoptoe),
- száj- és torokfájás (száj- és garatfájdalom),
- orrvérzés (episztaxis),
- székrekedés,
- szájfájdalom,
- a máj megnagyobbodása (hepatomegália),
- kiütés,
- bőrvörösség (bőrpír),
- izomgörcs,
- fájdalmas vizeletürítés (dizuria),
- mellkasi fájdalom,
- fájdalom,
- általános gyengeség (aszténia),

- rossz közérzet,
- kéz- és lábdagadás (perifériás oedema),
- bizonyos enzimek szintjének emelkedése a vérben,
- változások a vérkémiái értékekben,
- transfúziós reakció.

Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fehérvérsejtszám emelkedése (leukocytosis),
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- a beültetett csontvelő kilökődése (graft versus host betegség),
- magas húgysavszint a vérben, amely köszvényt okozhat (hiperurikémia) (Emelkedett húgysavszint a vérben),
- a máj apró vénáinak elzáródásával járó májkárosodás (veno-okklúzív betegség),
- a tüdő nem megfelelő működése, ami légszomjhoz vezet (légzési elégtelenség),
- duzzanat és/vagy folyadék a tüdőben (pulmonális oedema),
- a tüdő gyulladása (intersticiális tüdőbetegség),
- a tüdő kóros röntgenképe (tüdőinfiltrátum),
- a tüdő vézése (pulmonális vérzés),
- kevés oxigén felvétele a tüdőn keresztül (hipoxia),
- egyetlen bőrkiütés (makulopapuláris bőrkiütés),
- olyan betegség, amely miatt a csontsűrűség csökken, a csontok gyengébbé, ridegebbé és törékenyebbé válnak (csonttritkulás),
- a beadás helyén jelentkező reakció.

Ritka mellékhatás (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a csontok, a mellkas, a belek vagy az ízületek erős fájdalma (sarlósejtes vérszegénység és krízis),
- hirtelen kialakuló, életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- a köszvényhez hasonló ízületi fájdalom és duzzanat (álköszvény),
- a test folyadékszabályozásának megváltozása, amely vizenyőt eredményezhet (folyadék háztartás zavarok),
- a bőr ereinek gyulladása (kután vaszkulitisz),
- lázzal járó, a bőrből kiemelkedő, szilvaszínű, fájdalmas elváltozások a végtagokon, valamint néha az arcon és a nyakon (Sweets-szindróma),
- a reumás ízületi gyulladás rosszabbodása,
- a vizelet szokatlan megváltozása,
- csökkent csontsűrűség,
- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladása, lásd 2. pont.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zarzio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő (a dobozon és a fecskendő címkéjén EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.
A véletlen lefagyasztás nem árt a Zarzio-nak.

A fecskendő kivehető a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tartható egy maximum 8 napos időtartamra. Ezt követően a terméket nem szabad visszatenni a hűtőbe, és meg kell semmisíteni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat elszíneződését, zavarosságát észleli, vagy ha az oldatban látható részecskék vannak. A folyadéknak tisztának és színtelennek vagy enyhén sárgásnak kell lennie!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zarzio?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim.
Zarzio 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben:
Minden 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 30 millió egység (E) filgrasztimot tartalmaz, ami 60 millió E/ml-nek felel meg.
Zarzio 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben:
Minden 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 48 millió egység (E) filgrasztimot tartalmaz, ami 96 millió E/ml-nek felel meg.
- Egyéb összetevők: glutaminsav, szorbit (E 420), poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Zarzio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zarzio tiszta, színtelen, ill. enyhén sárgás oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben.

A Zarzio 1, 3, 5 vagy 10 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagban, injekciós tűvel és biztonsági tűvédővel együtt kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

Gyártó

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Ausztria

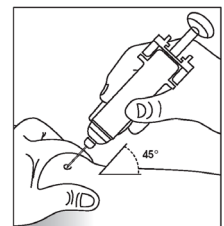
A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:
<http://www.ema.europa.eu>.

Információk az öninjekciózásról

Ez a rész azzal kapcsolatos információkat tartalmaz, hogy miként adhatja be magának a Zarzio injekciót. **Fontos, hogy ne próbálja beadni magának az injekciót addig, amíg a kezelőorvostól vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől nem kapta meg az ehhez szükséges speciális kiképzést.** A Zarzio biztonsági tívédővel kerül forgalomba, és kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg fogják Önnek mutatni, hogy kell az injekciót használni. Ha nem biztos abban, hogyan kell beadnia saját magának a készítményt vagy bármilyen egyéb kérdése van, kérjen segítséget a kezelőorvostól vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől!

1. Mosson kezet!
2. Vegyen ki egy fecskendőt a csomagból, és távolítsa el az injekciós tűről a védőkupakot. A fecskendőkön osztásokat jelölő dombornyomásos vonalak vannak, hogy szükség esetén lehetőség legyen arra, hogy tartalmának csak egy részét alkalmazza. Minden egyes osztást jelölő vonal 0,1 ml-es térfogatnak felel meg. Amennyiben nincs szükség a fecskendő teljes tartalmára, a felesleges oldatot befecskendezés előtt távolítsa el a fecskendőtől.
3. Fertőtlenítse a bőrfelületet az alkoholos kendővel.
4. Képezzen bőrredőt: csípje a bőrt hüvelyk- és mutatóujja közé.
5. Gyors, határozott mozdulattal szúrja a tűt a bőrredőbe. Fecskendezze be a Zarzio-oldatot a kezelőorvosa által bemutatott módon. Amennyiben nem biztos a beadás módját illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
6. Bőrét végig összecsiszva tartva, nyomja meg a dugattyút lassan és egyenletesen egészen addig, amíg be nem adta a teljes adagot, és a dugattyút nem nyomható mélyebbre. Közben tartsa végig nyomva a dugattyút.
7. A folyadék befecskendezése után húzza ki a tűt, a dugattyút továbbra is benyomva tartva, és engedje el az összecsiszított bőrterületet.
8. Engedje el a dugattyút. A biztonsági tívédő ekkor gyorsan elmozdul és elfedi a tű hegyét.
9. Semmisítsen meg minden fel nem használt készítményt és hulladékot. Egy fecskendővel kizárólag egyszer adjon be injekciót.



Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Felhasználás előtt ellenőrizze az oldat küllemét. Csak a tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni. A Zarzio stabilitására nincs káros hatással, ha véletlenül fagyáspont alatti hőmérsékletnek van kitéve.

A Zarzio nem tartalmaz tartósítószeret: A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt a Zarzio-fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

Alkalmazás előtti felhígítás (opcionális)

Szükség esetén a Zarzio 50 mg/ml (5%-os) glükóz-oldattal hígítható. A Zarzio nem hígítható nátrium-klorid oldattal.

A végső, hígított koncentráció semmilyen körülmények között ne legyen 0,2 millió E/ml (2 mikrogramm/ml) értéknél alacsonyabb!

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt < 1,5 millió E/ml (15 mikrogramm/ml) koncentrációban adják, humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml-es koncentráció.

Példa: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú Ph.Eur. minőségű humán albumin oldatot kell adni.

Ha a filgrasztimot 50 mg/ml (5%-os) glükóz-oldattal hígítják, az így elkészített oldat kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (a polipropilén és a polietilén egy kopolimerje) és polipropilénnel.

Hígítás után: A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitását 2 °C–8 °C-on bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontás utáni tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelősségét képezik, ami szokásos esetben, 2 °C–8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő használatát. Nyomja lassan és egyenletesen a dugattyút egészen addig, amíg be nem adta a teljes dózist, és a dugattyú nem nyomható mélyebbre. Húzza ki a betegből a fecskendőt, és közben tartsa fenn továbbra is a dugattyúra gyakorolt nyomást! A dugattyú elengedésekor a biztonsági tűvédő elfedi a tűt.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.