

**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

Az oldat 60 millió egység [600 mikrogrammnak ( $\mu\text{g}$ ) megfelelő] filgrasztimot\* tartalmaz milliliterenként.

Minden előretöltött fecskendő 30 millió E (300 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-enként.

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

Az oldat 96 millió egység [960 mikrogrammnak ( $\mu\text{g}$ ) megfelelő] filgrasztimot\* tartalmaz milliliterenként.

Minden előretöltött fecskendő 48 millió E (480 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-enként.

\* rekombináns metionilált humán granulocita-kolónia stimuláló faktor (G-CSF), melyet *Escherichia coli* baktérium törzsben, rekombináns DNS technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

az oldat 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 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 neutrofilszáma  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , 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 javasolt dózisa 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/nap). A filgrasztim első dózisa a citotoxikus kemoterápia után legalább 24 óra elteltével adható. Randomizált klinikai vizsgálatokban 230 mikrogramm/m<sup>2</sup>/nap (4,0–8,4 mikrogramm/kg/nap) subcutan beadott dózisokat 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/kg/nap (10 mikrogramm/kg/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:

<b>Neutrofilszám</b>	<b>Filgrasztim dózis beállítása</b>
> $1,0 \times 10^9/l$ három egymást követő napon keresztül	Az adag 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/nap) dózusra 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 adagját 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/kg/nap (10 mikrogramm/kg/nap) 5-7 egymást követő napon át adva. A leukapheresis időzítése: Gyakran elegendő 1 vagy 2 leukapheresis az 5. és 6. napon. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat szükségessé. A filgrasztim adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A filgrasztim ajánlott dózisa myelosuppressív kemoterápiát követő PBPC-mobilizáláshoz 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/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 leukapheresist 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 leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek 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/kg/nap (10 mikrogramm/kg/nap) dózisban kell adni 4-5 egymást követő napon keresztül. A leukapheresist az 5. napon kell elkezdni, és szükség esetén a 6. napig kell folytatni a  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> 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 adag 1,2 millió E/kg/nap (12 mikrogramm/kg/nap), egyszeri vagy megosztott dózisban.

##### *Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia:*

Az ajánlott kezdő adag 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/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  $\leq 24 \mu\text{g/kg/nap}$  dózis mellett adott teljes választ. Az SCN-ben szenvedő betegeknél a  $24 \mu\text{g/kg/nap}$  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/kg/nap (1 mikrogramm/kg/nap). A dózis a maximális 0,4 millió E/kg/nap (4 mikrogramm/kg /nap) adagig 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 az adagokra, a neutropenia 2 nap alatt (közéérték) megszűnt.

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

##### *A normális neutrofilszám fenntartására:*

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony adagot, 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.

### Időskorúak

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**

### A javallatokkal kapcsolatos különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

#### *Túlérzékenység*

Filgrasztimmal kezelt betegeknél túlérzékenységről számoltak be – beleértve az anaphylaxiás reakciókat is – a kezdeti, illetve későbbi kezeléseik 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 interstitialis 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

### *Kapilláris szivárgás szindróma*

Granulocyt-kolónia stimuláló faktor alkalmazását követően kapilláris szivárgás szindrómáról számoltak be, mely megkésett kezelés esetén életveszélyes lehet, és melyet hypotonia, hypoalbuminaemia, oedema és hemokoncentráció jellemez. Azokat a betegeket, akiknél kialakulnak a kapilláris szivárgás 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 felhasi 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  $100 \times 10^9$ /liter alá csökken, megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy a filgrasztim dózisának csökkentése.

### *Leukocytosis*

A 0,3 millió E/kg/nap (3 mikrogramm/kg/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 myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

#### *Egyéb különleges óvintézkedések*

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



Esetenként érrendszeri betegségekről, többek között venoocclusiv betegségről és a folyadékháztartás volumenzavarairól számoltak be olyan betegeknél, akiknél a nagy dózisú kemoterápiát követően transzplantációt hajtottak végre.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett G-CSF-et kapó betegeknél 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 önkénteseknél és daganatos betegeknél a G-CSF alkalmazását követően aortitist jelentettek. Az észlelt tünetek közé tartozott a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és emelkedett gyulladásos markerek (pl. C-reaktív fehérje és fehérvérsejtszám). Az aortitist a legtöbb esetben CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és a G-CSF adásának leállítása után rendeződött. Lásd még: 4.8. pont.

### nélkülkülönleges óvintézkedések PBPC-mobilizáción áteső betegeknél

#### *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<sup>+</sup> sejtek laboratóriumi meghatározásai közötti különbségek mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok közvetlen összevetése. Ezért nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizálás módszerét az adott betegnél kitűzött átfogó terápiás cél alapján kell kiválasztani.

#### *Előzetes citotoxikus kezelés*

Az előzőleg extenzív myelosuppressiv kezelésben részesült betegeknél nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor sejtszámot ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> sejt/kg) 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 betegeknél 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> sejt/kg, 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 leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám  $< 100 \times 10^9/l$ ) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben  $< 50 \times 10^9/l$  vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis eljárásnak tulajdonítottak.

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

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánssal 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.

Normál donoroknál a G-CSF alkalmazását követően átmeneti citogenetikai rendellenességeket figyeltek meg. Ezen elváltozások jelentősége nem ismert. Azonban nem zárható ki a rosszindulatú myeloid klón elősegítésének veszélye. A hosszú távú biztonságosság nyomon követésének biztosítása céljából az apheresis centrumoknak ajánlott az őssejt donorokról szisztematikus regisztrációt vezetni és legalább 10 évig nyomon követni őket.

#### 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 vérsejtváltozások 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%) myelodysplasiás 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 fogékonnyá 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 dózisú 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).

##### *Myelosuppressziót 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 alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem eléggé bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

## Minden beteg

### *Latexérzékeny személyek*

Az előretöltött fecskendő eltávolítható tűvédő kupakja a természetes gumi (latex) egy származékát tartalmazza. Az eltávolítható tűvédő kupakban eddig nem mutattak ki természetes gumit (latexet). Ugyanakkor az előretöltött fecskendőben kisserelt Zarzio oldatos injekció alkalmazását nem vizsgálták latexérzékeny személyek körében, ezért a túlérzékenységi reakciók lehetőségét nem lehet kizárni, hanem fennáll azok kockázata.

## 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.

Annak érdekében, hogy a granulocita-kolónia stimuláló faktor (G-CSFs) nyomkövethetősége javuljon, az alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét a beteg dokumentációjában egyértelműen fel kell tüntetni.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A myelosuppressív citotoxikus kemoterápiával egyazon napon adott filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták egyértelműen. A gyorsan osztódó myeloid sejtek myelosuppressív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kis számú 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 vizsgáltak.

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)	Nagyon ritka (< 1/10 000)
<b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>		Szepszis Bronchitis Felső légúti fertőzés Húgyúti fertőzés			
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	Thrombocytopenia Anémia <sup>e</sup>	Splenomegalia <sup>a</sup> Csökkent hemoglobinszint <sup>e</sup>	Leukocytosis <sup>a</sup>	Lépruptura <sup>a</sup> Sarlósejtes anémia és krízis	

MedDRA szervrendszer	Mellékhatások				
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)	Nagyon ritka (< 1/10 000)
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>			Túlérzékenység Gyógyszerérzékenység <sup>a</sup> Graft versus host betegség <sup>b</sup>	Anafilaxiás reakció	
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		Csökkent étvágy <sup>c</sup> Emelkedett laktátdehidrogenáz aktivitás a vérben	Hiperurikémia Emelkedett húgysavszint a vérben <sup>a</sup>	Csökkent vércukorszint Álköszvény <sup>a</sup> (Chondrocalcinosis pirofoszfát) A folyadék-háztartás volumen-zavarai	
<b>Pszichiátriai rendellenességek</b>		Álmatlanság			
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	Fejfájás <sup>a</sup>	Szédülés Hypaesthesia Paresthesia			
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		Hypertonia Hypotonia	Venocclusiv betegség <sup>d</sup>	Aortitisz Kapilláris szivárgás szindróma <sup>a</sup>	
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		Haemoptoe <sup>e</sup> Dyspnoe Köhögés <sup>a</sup> Oropharyngealis fájdalom <sup>a,e</sup> Epistaxis	Akut respiratorikus distressz szindróma <sup>a</sup> Légzési elégtelenség <sup>a</sup> Tüdőödéma <sup>a</sup> Tüdővérzés Interstitialis tüdőbetegség <sup>a</sup> Tüdőinfiltrátum <sup>a</sup> Hypoxia		
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Hasmenés <sup>a, e</sup> Hányás <sup>a, e</sup> Hányinger <sup>a</sup>	Szájfájdalom Székrekedés <sup>e</sup>			

MedDRA szervrendszer	Mellékhatások				
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)	Nagyon ritka (< 1/10 000)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Hepatomegalia Az alkalikus foszfatáz emelkedett aktivitása a vérben	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz szint Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szint		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia <sup>a</sup>	Kiütés <sup>a</sup> Bőrpír	Makulopapularis kiütés	Cutan vasculitis <sup>a</sup> Sweet-szindróma (akut lázas neutrofil dermatózis)	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculo-skeletális fájdalom <sup>c</sup>	Izomgörcs	Osteoporosis	Csökkent csontsűrűség Rheumatoid arthritis exacerbációja	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonephritis Kóros vizeletvizsgálati lelet	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság <sup>a</sup> Nyálkahártyagyulladás <sup>a</sup>	Mellkasi fájdalom <sup>a</sup> Fájdalom <sup>a</sup> Asthenia <sup>a</sup> Rossz közérzet <sup>c</sup> Perifériás oedema <sup>e</sup>	Reakció a beadás helyén		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció <sup>e</sup>			

<sup>a</sup> Lásd a c pontot (Válogatott mellékhatások leírása)

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

<sup>c</sup> Ide tartozik a csontfájdalom, hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletális fájdalom, musculoskeletális eredetű mellkasi fájdalom, nyakfájdalom.

<sup>d</sup> Ezeket az eseteket a forgalomba hozatal követően figyelték meg csontvelő-átültetésen vagy PBPC-mobilizáción átesett betegeknél.

<sup>e</sup> 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, bőrkiütésről, 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 szépszisben szenvedő, többféle kemoterápiás gyógyszert kapó vagy apheresis kezelésben részesülő betegeknél fordultak elő (lásd 4.4 pont).

#### *Cutan vasculitis*

Filgrasztimmal kezelt betegeknél beszámoltak cutan vasculitisről. 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 leukapheresis 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 populációk

##### *Geriátriai 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 geriátriai betegeknél, az egyéb engedélyezett javallataiban történő alkalmazásának értékeléséhez.

##### *Gyermekgyógyászati SCN-betegek*

Krónikus filgrasztim-kezelésben részesülő, súlyos krónikus neutropeniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél csökkent csontsűrűségről és osteoporosistról 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 Túlادagolás**

A filgrasztim túlادagolásának 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 helyreállításával.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

A Zarzio hasonló biológiai 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 előidézik. 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 dóziszfüggő. 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-helyreállás 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 GvHD-t, a TRM-t 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.

<b>A GvHD és a TRM relatív kockázata (95%-os CI)</b>					
<b>Csontvelő-transzplantációt követő G-CSF kezelés után</b>					
<b>Publikáció</b>	<b>A vizsgálat időtartama</b>	<b>N</b>	<b>Akut II – IV fokú GvHD</b>	<b>Krónikus GvHD</b>	<b>TRM</b>
Metaanalízis (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)
Európai retrospektív vizsgálat (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)
Nemzetközi retrospektív vizsgálat (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> Az adott időszakban végzett csontvelő-átültetéseket bevonó vizsgálatokat tartalmazó elemzés; néhány vizsgálatban GM-CSF-t alkalmaztak

<sup>b</sup> 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/kg/nap (10 mikrogramm/kg/nap) dózis két leukapheresist követően  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> 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 csökkeni 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 (crossover) 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/kg (5 mikrogramm/kg) dózis maximális szérumszámot eredményezett 4,5 ± 0,9 óra  $t_{max}$  után (közéérték ± SD).

### Eloszlás

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

### Elimináció

Egyszeri subcutan alkalmazott Zarzio beadása után a filgrasztim átlagos szérumszám eliminációs felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) 2,7 óra (1,0 millió E/kg, 10 mikrogramm/kg) és 5,7 óra (0,25 millió E/kg, 2,5 mikrogramm/kg) 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/kg/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/kg/nap dózis esetén, amely maternalisan toxikus dózis, és kb. 50–90-szer nagyobb szisztémás expozíciónak felel meg, mint amekkora expozíciót az 5 mikrogramm/kg/nap klinikai dózist kapó betegeknél figyeltek meg. A embryo-foetalis toxicitást okozó mellékhatások megfigyelt szintje ebben a vizsgálatban 10 mikrogramm/kg/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/kg/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 ( $\geq 20$  mikrogramm/kg/nap), továbbá enyhén csökkent a túlélési arány (100 mikrogramm/kg/nap).

Nem észlelték, hogy a filgrasztim hatással lett volna hím, illetve nőtény 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**

36 hónap.

Hígítás után: A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitását 2-8°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, 2-8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aseptikus 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 egyszerűen, egy

maximum 72 órás időtartamra. Ezen időtartam végén a terméket nem szabad visszatenni a hűtőbe, és kérjük semmisítse 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, biztonsági tűvédővel vagy anélkül.

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 fecskendő tűvédő kupakjának belső része száraz, természetes gumit (latexet) tartalmazhat. A Zarzio alkalmazásakor különös elővigyázatosság szükséges azoknál a személyeknél, akik érzékenyek a latexre (lásd 4.4 pont).

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.

## Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A dózist a szokásos módon adja be.

### Megsemmisítés

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Ausztria

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI 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  
EU/1/08/495/009  
EU/1/08/495/010  
EU/1/08/495/011  
EU/1/08/495/012

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. február 06.

A forgalomba hozatali 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. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **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. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

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

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket 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. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali 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 kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ**

#### **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 információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben.

1 db biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő  
3 db biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő  
5 db biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő  
10 db biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő

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

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

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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 (2°C - 8°C) 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 FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Ausztria

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****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**

#### **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 információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben.

1 db biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő  
3 db biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő  
5 db biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő  
10 db biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő

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

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

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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 (2°C - 8°C) 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 FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Ausztria

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****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 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 információkért 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. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Bőr alatti (szubkután) vagy intravénás alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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 (2°C - 8°C) 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 FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Ausztria

**12. A FORGALOMBA HOZATALI 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 RENDELHETŐSÉGE****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. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Bőr alatti (szubkután) vagy intravénás alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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 (2°C - 8°C) 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 FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Ausztria

**12. A FORGALOMBA HOZATALI 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 RENDELHETŐSÉGE****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–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–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 egy fehérvérsejt növekedési faktor (granulocita kolónia stimuláló faktor) és a citokineknek nevezett fehérjék csoportjába tartozik. A növekedési faktorok olyan fehérjék, melyeket a szervezet természetes módon termel, de biotechnológiával is előállíthatók gyógyszerként történő alkalmazás céljából. A Zarzio úgy fejt ki hatását, hogy több fehérvérsejt termelésére serkenti a csontvelőt.

Többféle ok válthatja ki a fehérvérsejtszám csökkenését (neutropénia), 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 venni. 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.

Legyen különösen óvatos, ha valaha előfordult Önnél latexszel szembeni allergiás reakció.

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

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

Kérjük, 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 vérlemezkészám 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 vizeletet ürít (glomerulonefritisz).

Daganatos betegeknél és egészséges donoroknál ritkán az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladását jelentették. A tünetek közé tartozhat a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladási 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.

Elképzelt, hogy kezelőorvosa szoros megfigyelés alá helyezi Önt, lásd a betegtájékoztató 4. pontját.

Amennyiben súlyos, krónikus neutropéniában szenved, fennállhat Önnél a vérrák (leukémia, mielodiszpláziás szindróma [MDS]) kialakulásának 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.

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 az adagolást illetően, 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 infúzióknak 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 vörsvizsgálatot. Kezelőorvosa fogja megmondani Önnek, hogy mennyi ideig kell alkalmaznia a Zarzio-t.

### Alkalmazása gyermekeknél

A Zarzio-t kemoterápiában részesülő vagy nagyon alacsony fehérvérsejtszámú (neutropeniás) 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 léprepedés] 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 gyulladáisos 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 véressé 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 szervezete ellen, melynek jelei és tünetei közé tartoznak a tenyéren és a talpon megjelenő kiütések, valamint a szájban, 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 mellékhatások** (10 beteg közül több mint egy betegnél fordulhat elő)

- 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 mellékhatások** (10 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő)

- 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 (dizúria),
- mellkasi fájdalom,
- fájdalom,
- általános gyengeség (aszténia),

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

**Nem gyakori mellékhatások** (100 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő)

- 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),
- egyetlenlen bőrkiütés (makulopapuláris bőrkiütés)
- olyan betegség, amely miatt a csontsűrűség csökken, a csontok gyengébbé, ridegebbé és törékenyebbé válnak (csonttritkulás)
- a beadás helyén jelentkező reakció

**Ritka mellékhatások** (1000 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- 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 (álkőszvény),
- 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 Önnek 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 Felhasználható:, ill. az injekció 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 egyszer, egy maximum 72 órás 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.
- A fecskendő tűvédő kupakja száraz gumit (latexet) tartalmazhat.

### **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 együtt, biztonsági tűvédővel vagy anélkül kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelem kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Ausztria

### **Gyártó**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Ausztria



## A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

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

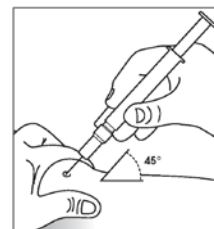
### Információk az öninjekciózásról

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 tűvédővel vagy anélkül 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 fecskendőből.
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.

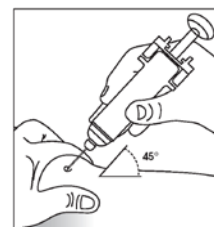
#### Biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő

6. Tartsa végig ujjjaival összecsispva a bőrét, és a dugattyút lassan, egyenletesen nyomja befelé.
7. A folyadék befecskendezése után húzza ki a tűt, és engedje el az összecsispott bőrterületet.
8. Dobja be a fecskendőt a hulladékgyűjtőbe. Egy fecskendővel csakis egyszer adjon be injekciót.



#### Biztonsági tűvédővel ellátott előretöltött fecskendő

6. Bőrét végig összecsispva 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 összecsispott bőrterületet.
8. Engedje el a dugattyút. A biztonsági tűvédő 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.

A fecskendő tűvédő kupakja száraz gumit (latexet) tartalmazhat, ezért nem kezelheti olyan személy, aki ilyen anyagra érzékeny.

#### 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 2-8°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, 2-8°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.

#### Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A dózist a szokásos módon adja be.

## Megsemmisítés

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