

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

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

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

Ismert hatású segédanyag

50 mg szorbitot (E 420) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben (injekció vagy infúzió).

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

A filgrasztim biztonságossága és hatásossága citotoxikus kezelésben részesülő felnőttek és gyermekek esetén hasonló.

- A perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC-k) mobilizálása.
- Súlyos kongenitális, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő felnőtt vagy gyermek betegeknél, akiknek az abszolút 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 ajánlott dózisa 0,5 millió E/ttkg/nap (5 µg/ttkg/nap). A filgrasztim első dózisa a citotoxikus kemoterápia után legalább 24 óra elteltével adható. Randomizált klinikai vizsgálatokban 230 µg/m²/nap (4,0–8,4 µg/ttkg/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/ttkg/nap (10 µg/ttkg/nap). A filgrasztim első dózisát legalább 24 órával a citotoxikus kemoterápia után, és legalább 24 órával a csontvelő-infúziót követően kell beadni.

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

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

Az alkalmazás módja

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

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

Adagolás

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

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

Az alkalmazás módja

PBPC mobilizáláshoz monoterápiában alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztim adható 24 órás folyamatos subcutan infúzióként vagy subcutan injekcióként. Infúziókhoz 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 normál donorok esetén, allogén PBPC-transzplantációt megelőzően

Adagolás

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

Az alkalmazás módja

A filgrasztimot subcutan injekcióként kell beadni.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Adagolás

Kongenitális neutropenia:

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

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia:

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

Dózisbeállítás:

A filgrasztimot naponta subcutan injekcióként kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé emelkedik. A terápiás válasz elérését követően azt a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós naponkénti adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően, a kezdő dózis a beteg válaszára 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 ≤ 24 µg/ttkg/nap dózis mellett adott teljes választ. Az SCN-ben szenvedő betegeknél a 24 µg/ttkg/nap dózissal nagyobb filgrasztim mennyiség hosszú távú biztonsági kockázatai nem ismertek.

Az alkalmazás módja

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

HIV-fertőzött betegeknél

Adagolás

Neutropenia megszüntetésére:

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

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

A normális neutrofilszám fenntartására:

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony dózist, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta 30 millió E/nap (300 µg/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 µg/nap) dózist kellett adni hetente 1–7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására; a medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Az alkalmazás módja

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

Idősek

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

Vesekárosodás

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

Gyermekegyógyászati 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 gyermekegyógyászati betegeknél nem mutatkozott különbség a biztonságossági profilt illetően.

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

Adagolás

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

Az alkalmazás módja

Az előretöltött fecskendő kialakítása révén, a rugós mechanizmus miatt nem alkalmas 0,3 ml-nél kisebb térfogatok kimérésére. Ezzel a termékkel nem adhatók be 0,3 ml-nél kisebb dózisok.

Az oldatos injekció szükség esetén hígítható (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

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

A javallatokkal kapcsolatos különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

Túlérzékenység

Filgrasztimmal kezelt betegeknél túlérzékenységről számoltak be – beleértve az anaphylaxiás reakciókat is – a kezdeti, illetve későbbi kezelések során is. A Filgrastim HEXAL alkalmazását végleg le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős túlérzékenység lép fel. A Filgrastim HEXAL 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 és pegfilgrasztimot kapó betegeknél glomerulonephritisről számoltak be. A glomerulonephritis a filgrasztim és a pegfilgrasztim dózisának csökkentése vagy elhagyása után rendszerint megszűnt. Vizeletvizsgálattal történő monitorozás javasolt

Kapilláriszivárgás-szindróma

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

Splenomegalia és lépruptura

Filgrasztim alkalmazása után splenomegaliával járó, általánosan tünetmentes esetekről, illetve léprupturáról számoltak be betegeknél és normál donoroknál. A lépruptura néhány esetben halálos kimenetelű volt. Ezért a lép méretét gondosan monitorozni kell (pl. fizikális vizsgálattal, ultrahanggal). A lépruptura diagnózisa azoknál a donoroknál és/vagy betegeknél merülhet fel, akik bal felhási vagy bal vállfájdalomról számolnak be. A dózis csökkentése lassította vagy megállította a további lépmegnagyobbodást a súlyos, krónikus neutropéniában szenvedő betegeknél, 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 $100 \times 10^9/\text{liter}$ alá csökken, megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy a filgrasztim dózisának csökkentése.

Leukocytosis

A 0,3 millió E/ttkg/nap ($3 \mu\text{g/ttkg/nap}$) filgrasztim-dózisnál nagyobb adagot kapó betegek kevesebb mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/\text{l}$ 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 $50 \times 10^9/\text{l}$ 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 $> 70 \times 10^9/\text{l}$ -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 myelosuppressív 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 myelosuppressív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia emlődaganatban és tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél

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

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtszámmal rendelkező betegeknél nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtszámmal 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 faktorról 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.

Különleges óvintézkedések PBPC-mobilizáción áteső betegeknél

Mobilizálás

A két javasolt mobilizációs módszert (filgrasztim önmagában vagy myelosuppressív kemoterápiával kombinálva) illetően egyazon betegpopuláción belül nem végeztek prospektív, randomizált, összehasonlító vizsgálatokat. Az egyes betegek közötti különbségek, illetve a CD34⁺ sejtek laboratóriumi meghatározásai közötti különbségek mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok

közvetlen összevetése. Ezért nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizálás módszerét az adott betegnél kitűzött átfogó terápiás cél alapján kell kiválasztani.

Előzetes citotoxikus kezelés

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

Egyes citotoxikus szerek rendkívüli toxicitást gyakorolnak a haemopoeticus progenitor sejtraktárra, és nemkívánatos módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan-, karmusztin- (BCNU) és karboplatin-kezelés csökkentheti a progenitorok számát. Kimutatták azonban, hogy a melfalan, karboplatin vagy BCNU filgrasztimmal együtt adva hatékonyan mobilizálja a progenitor sejteket. Perifériás vér progenitor sejt transzplantáció elrendelésekor javasolt az őssejt-mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknél a nagy dózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára. Ha a fenti kritériumok szerint mért hozamok nem megfelelőek, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A progenitor sejtek hozamának meghatározása

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

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

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

Különleges óvintézkedések PBPC-mobilizáción áteső normál donorok esetében

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

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

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

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

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

Nem végezhető leukoferézis 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.

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 betegeknel

A filgrasztim nem adható súlyos kongenitális neutropeniában szenvedő betegeknek, 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 betegeknel ritkán (kb. 3%) myelodysplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak kongenitális neutropeniában szenvedő betegeknel 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 betegeknel 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 betegnel proteinuria fordult elő. Ennek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknel és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknel nem állapították meg.

Különleges óvintézkedések HIV-fertőzésben szenvedő betegeknel

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 µg/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 myelosuppressiv gyógyszerekkel járó kockázat

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

Myeloszuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

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

Segédanyagok

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

Csecsemőknél és fiatal gyermekeknél (2 éves kor alatt) még diagnosztizálatlan örökletes fruktóztolerancia 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 fruktóztolerancia tüneteinek jelentkezésére.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

Egyéb haemopoeticus növekedési faktorokkal és cytokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem 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 reprodukzív 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 Filgrastim HEXAL alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Filgrastim HEXAL 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 jelentkezhetsz (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a.) A biztonságossági profil összefoglalása

A filgrasztim-kezelés során bekövetkező súlyosabb mellékhatások közé tartoznak a következők: anaphylaxiás reakciók, súlyos pulmonális 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-transzplantátumot vagy perifériás vérsejt progenitor sejt transzplantátumot kapó 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, myalgiát, végtagfájdalmat, musculoskelatalis fájdalmat, musculoskelatalis mellkasi fájdalmat, nyaki fájdalmat), az anémia, a hányás és a hányinger. A rákos betegek klinikai vizsgálataiban a musculoskelatalis fájdalom a betegek 10%-ánál enyhe vagy közepesen erős volt, a betegek 3%-ánál pedig súlyos.

b.) A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

MedDRA szervrendszer	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		szepszis bronchitis felső légúti fertőzés húgyúti fertőzés		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	thrombocytopenia anémia ^e	splenomegalia ^a csökkent hemoglobinszint ^e	leukocytosis ^a	léruptura ^a sarlósejtes anémia és krízis extramedullaris haemopoiesis
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenység gyógyszerérzékenység ^a graft-versus-host betegség ^b	anafilaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		csökkent étvágy ^e emelkedett laktat-dehidrogenáz aktivitás a vérben	hiperurikémia emelkedett húgysavszint a vérben ^a	csökkent vércukorszint álkőszvény ^a (chondrocalcinosis pirofoszfát) a folyadékháztartás volumenzavarai
Pszichiátriai kórképek		álmatlanság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás ^a	szédülés hypesthesia paresthesia		
Érbetegségek és tünetek		hypertonia hypotonia	venoocclusiv betegség ^d	kapilláris szivárgás szindróma ^a aortitisz
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		haemoptoe ^e dyspnoe köhögés ^a oropharyngealis fájdalom ^{a,e} epistaxis	akut respiratorikus distressz szindróma ^a légségi elégtelenség ^a tüdőödéma ^a tüdővérzés interstitialis tüdőbetegség ^a tüdőinfiltrátum ^a hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés ^{a, c} hányás ^{a, c} hányinger ^a	szájfájdalom székrekedés ^e		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		hepatomegalia Az alkalikus foszfatáz emelkedett aktivitása a vérben	emelkedett aszpartát-amino-transzferáz-szint emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint	

MedDRA szervrendszer	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia ^a	bőrkiütés ^a bőrpír	makulopapularis bőrkiütés	cutan vasculitis ^a Sweet-szindróma (akut lázas neutrofil dermatózis)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	musculoskeletális fájdalom ^c	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 ^a nyálkahártya-gyulladás ^a láz	mellkasi fájdalom ^a fájdalom ^a asthenia ^a rossz közérzet ^c perifériás oedema ^c	reakció a beadás helyén	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		transzfúziós reakció ^e		

^a Lásd a c pontot (Válogatott mellékhatások leírása)

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

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

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

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

c.) Válogatott mellékhatások leírása

Túlérzékenység

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiáról, 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

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

Kapilláris szivárgás szindróma

Granulocyta-kolónia stimuláló faktor alkalmazása mellett, kapilláris szivárgás szindróma eseteiről számoltak be. Ezek általában előrehaladott rosszindulatú megbetegedésben, illetve szepszisben szenvedő, többféle kemoterápiás gyógyszert kapó vagy apheresis kezelésben részesülő betegeknél fordultak elő (lásd 4.4 pont).

Cutan vasculitis

Filgrasztimmal kezelt betegeknél beszámoltak cutan 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 leukoferézis alkalmazását követően a donorok 35%-ánál észleltek átmeneti thrombocytopeniát ($100 \times 10^9/l$ alatti thrombocytaszám) (lásd 4.4 pont).

Sweet-szindróma

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 és serdülők

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

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

e.) Egyéb különleges betegcsoportok

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 osteoporosisról számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 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 helyreállásával.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

A Filgrastim HEXAL egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://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 Filgrastim HEXAL 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 dózisfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciók tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilszám 1-2 napon belül 50%-kal csökken, és 1-7 napon belül visszatér a normális szintre.

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

A filgrasztim alkalmazása monoterápiában vagy kemoterápia után a perifériás vérbe mobilizálja a haemopoeticus progenitor sejteket. Ezeket az autológ PBPC-ket 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 trombocyta transzfúzió szükségességét.

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

Egy a G-CSF alkalmazását akut leukaemiában szenvedő betegeken végzett csontvelő-átültetés után értékelő retrospektív európai vizsgálat a graft-versus-host betegség (GvHD), a kezeléshez kapcsolódó mortalitás (TRM – treatment related mortality), valamint az elhalálozás kockázatának megnövekedésére utalt G-CSF alkalmazása során. Egy másik, akut és krónikus myelogen leukaemiában szenvedő betegeken végzett retrospektív nemzetközi vizsgálatban nem figyeltek meg a GvHDt, a TRMt és az elhalálozás kockázatát befolyásoló hatást. Allogén transzplantációs vizsgálatok - ideértve kilenc prospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 esetkontroll vizsgálat eredményeit is - metaanalízise során nem találtak az akut GvDH, a krónikus GvDH és a korai, kezeléssel kapcsolatos mortalitás kockázatára gyakorolt hatást.

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

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

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

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

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

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos kongenitális, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő gyermek vagy felnőtt betegeknél az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és 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 myelosuppresszív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV-fertőzött betegeknél fokozott mértékű lenne a HIV-replikáció.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Felszívódás

A subcutan adott egyszeri 0,5 millió E/ttkg (5 µg/ttkg) dózis maximális szérumszintjét eredményezett $4,5 \pm 0,9$ óra t_{max} után (közéérték $\pm$ SD).

Eloszlás

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

Elimináció

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glutaminsav,
Szorbit (E420),
Poliszorbát 80,
Nátrium-hidroxid (pH-beállításhoz),
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Filgrastim HEXAL nem hígítható nátrium-klorid-oldattal.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

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

6.4 Különleges tárolási előírások

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

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

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

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml oldat I-es típusú üvegből készült előretöltött fecskendőben, brómbutil gumidugóval, rozsdamentes acél 29 G átmérőjű tűvel, automatikus tűvédővel és tűvédő kupakkal (termoplasztikus elasztomer) ellátva.

Az előretöltött fecskendőn 0,1 ml-től 1 ml-ig nyomtatott jelölések láthatók, azonban a kialakítása révén, a rugós mechanizmus miatt nem alkalmas 0,3 ml-nél kisebb térfogatok kimérésére.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

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

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

Alkalmazás előtti felhígítás (opcionális)

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

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

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt < 1,5 millió E/ml (15 µg/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 µg) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot Ph. Eur. kell adni.

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

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

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

Megsemmisítés

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

EU/1/08/496/001

EU/1/08/496/002

EU/1/08/496/003

EU/1/08/496/004

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

EU/1/08/496/005

EU/1/08/496/006

EU/1/08/496/007

EU/1/08/496/008

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

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

II. MELLÉKLET

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

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Ausztria

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Ausztria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Ausztria

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

A 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 farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ BIZTONSÁGI TŰVÉDŐVEL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Filgrastim HEXAL 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, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz és szorbit (E 420). További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben.

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

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

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

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/496/001
EU/1/08/496/002
EU/1/08/496/003
EU/1/08/496/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Filgrastim HEXAL 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

Filgrastim HEXAL 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, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz és szorbit (E 420). További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben.

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

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

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

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/496/005

EU/1/08/496/006

EU/1/08/496/007

EU/1/08/496/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Filgrastim HEXAL 48 millió E/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ BIZTONSÁGI TŰVÉDŐVEL

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

Filgrastim HEXAL 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 TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ BIZTONSÁGI TŰVÉDŐVEL

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

Filgrastim HEXAL 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 TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

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

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészhöz 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

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

A Filgrastim HEXAL alkalmazható:

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

2. Tudnivalók a Filgrastim HEXAL alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Filgrastim HEXAL-t

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

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

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

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

A filgrasztim hatástalanná válása

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

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

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

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

Fokozott elővigyázatosság szükséges a fehérvérsejteket serkentő készítményekkel történő együttadáskor

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

Egyéb gyógyszerek és a Filgrastim HEXAL

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

Terhesség és szoptatás

A Filgrastim HEXAL-t terhes vagy szoptató nők esetében nem vizsgálták.

A Filgrastim HEXAL alkalmazása nem ajánlott a terhesség alatt.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha:

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

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

Ha Filgrastim HEXAL-kezelést kap, abba kell hagynia a szoptatást, kivéve, ha kezelőorvosa más tanácsol.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Filgrastim HEXAL 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 Filgrastim HEXAL alkalmazása után.

A Filgrastim HEXAL szorbitot és nátriumot tartalmaz

A Filgrastim HEXAL 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.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Filgrastim HEXAL-t?

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

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

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

Kemoterápiát követően csontvelő-átültetésben részesülő betegek:

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

Megtaníthatják Önnek 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 Filgrastim HEXAL-t?

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

Alkalmazása gyermekeknél

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

Kis mennyiségek alkalmazása

Az előretöltött fecskendővel 0,3 ml-nél kisebb adag nem adható be, mivel azt nem lehet pontosan kimérni, tekintettel arra, hogy a 0,1 ml-es és 0,2 ml-es beosztások nem láthatók. Az oldatos injekció szükség esetén hígítható.

Ha az előírtnál több Filgrastim HEXAL-t alkalmazott

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

Ha elfelejtette alkalmazni a Filgrastim HEXAL-t

Ha kihagyott egy Filgrastim HEXAL 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 (diszpnoé) észlel.
- köhög, lázas vagy nehézlégzés (diszpnoé) lép fel Önnél, mert ezek akut respiratorikus distressz (súlyos légzési elégtelenség, ARDS) jelei lehetnek.
- ha fájdalmat érez a has bal felső területén, a bal bordaív alatt vagy a bal vállcsúcsban, mivel ezek a lépet érintő probléma [lépmegnagyobbodás (szplenomegália) vagy léprededés] tünetei lehetnek.
- ha Önt súlyos krónikus neutropénia miatt kezelik, és vér van a vizeletében (hematuria). Amennyiben ez a mellékhatás előfordul Önnél, illetve ha fehérvért 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 gyulladásos 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 összejt- 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 szájbán, a belekben, a májban, a bőrön, a szemeken, a tüdőben, a hüvelyben és az ízületekben keletkező fekélyek és gyulladás. Egészséges összejt donoroknál nagyon gyakran észlelt mellékhatás a fehérvérsejtek számának emelkedése (leukocitózis), illetve a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia), ami a vér csökkent alvadási képességét eredményezi, ezeket kezelőorvosa ellenőrizni fogja.

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

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

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

- a tüdő gyulladása (hőrgyhurut),
- 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),
- bőrkiütés,
- bőrvörösség (bőrpír),

- izomgörcs,
- fájdalmas vizeletürítés (dizuria),
- mellkasi fájdalom,
- fájdalom,
- általános gyengeség (aszténia),
- rossz közérzet,
- kéz- és lábdagadás (perifériás oedema),
- bizonyos enzimek szintjének emelkedése a vérben,
- változások a vérkémiái értékekben,
- transzfúziós reakció.

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

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

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

- a csontok, a mellkas, a belek vagy az ízületek erős fájdalma (sarlósejtes vérszegénység és krízis),
- hirtelen kialakuló, életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- a köszvényhez hasonló ízületi fájdalom és duzzanat (álkőszvény),
- a test folyadékszabályozásának megváltozása, amely vízenyőrt eredményezhet (folyadék háztartás zavarok),
- a bőr ereinek gyulladása (után 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,
- csontvelőn kívüli vérsejtképződés (extramedulláris hemopoézis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban 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 Filgrastim HEXAL-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

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

A véletlen lefagyasztás nem árt a Filgrastim HEXAL-nak.

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

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Filgrastim HEXAL?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim.
Filgrastim HEXAL 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.
Filgrastim HEXAL 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, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont „A Filgrastim HEXAL szorbitot és nátriumot tartalmaz” című részt.

Milyen a Filgrastim HEXAL külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Filgrastim HEXAL tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldatos injekció vagy infúzió 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőben.

A Filgrastim HEXAL 1, 3, 5 vagy 10 I-es típusú üvegből készült előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagban, brómbutil gumidugóval ellátva, 29 G átmérőjű rozsdamentes acél tűvel, automatikus tűvédővel és tűvédő kupakkal (termoplasztikus elasztomer) együtt kerül forgalomba.

Az előretöltött fecskendőn 0,1 ml-től 1 ml-ig nyomtatott jelölések láthatók, azonban a kialakítása révén, a rugós mechanizmus miatt nem alkalmas 0,3 ml-nél kisebb térfogatok kimérésére.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Németország

Gyártó

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Ausztria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Ausztria

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

Hexal AG
Tél/Tel: +49 8024 908 0

Lietuva

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

България

Hexal AG
Тел.: +49 8024 908 0

Luxembourg/Luxemburg

Hexal AG
Tél/Tel: +49 8024 908 0

Česká republika

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Magyarország

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Hexal AG
Tlf/Sími/Tel: +49 8024 908 0

Malta

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

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

Polska

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

España

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Portugal

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

France

Hexal AG
Tél: +49 8024 908 0

România

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Hrvatska

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Slovenija

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Ireland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Slovenská republika
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Italia
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Suomi/Finland
Hexal AG
Puh/Tel: +49 8024 908 0

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

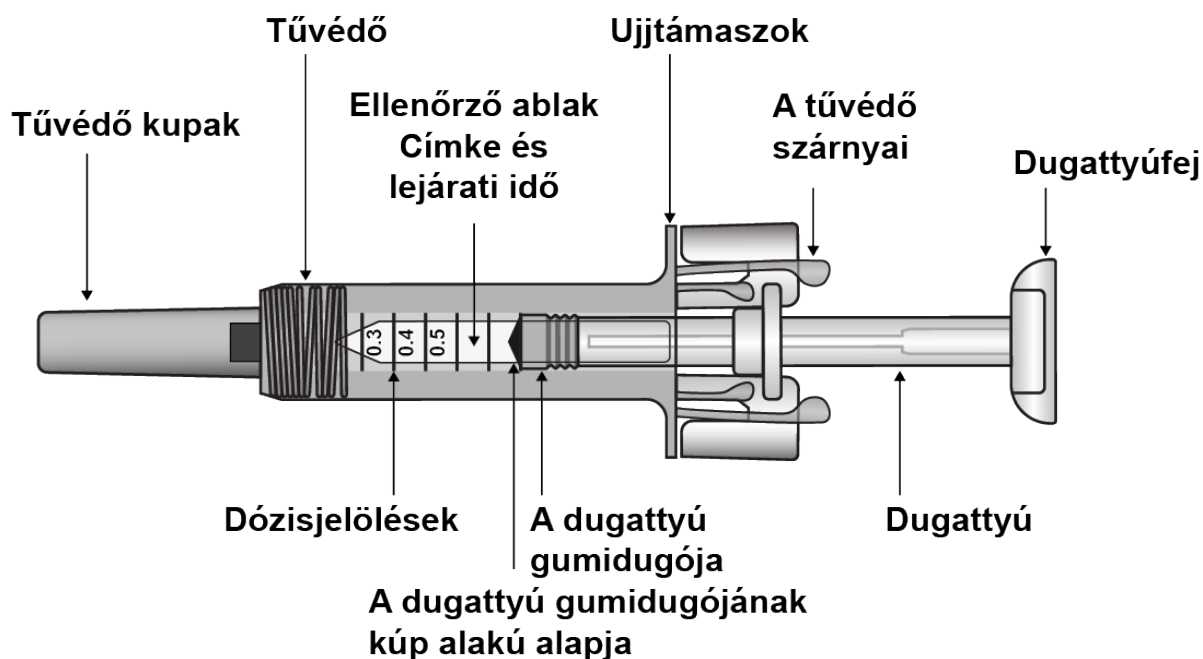
7. Használati útmutató

Az esetleges fertőzések elkerülése érdekében kövesse az alábbi utasításokat.

Fontos, hogy ne kísérelje meg beadni magának vagy másnak az injekciót, amíg kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész meg nem tanította Önnek, hogyan kell beadni. Kérjük, az injekció beadása előtt olvassa végig a használati útmutatót. Mindegyik lezárt buborékcsomagolás egy darab előretöltött fecskendőt tartalmaz.

Mindegyik előretöltött fecskendő 30 millió egység vagy 48 millió egység filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-ben.

7-1. ábra: Filgrastim HEXAL előretöltött fecskendő tűvédővel



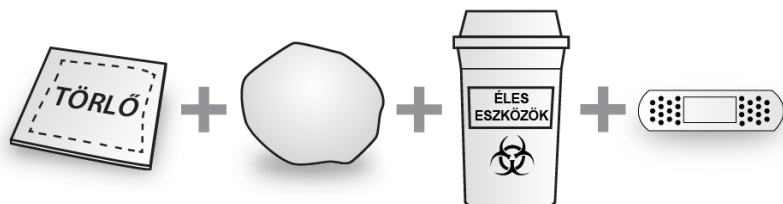
A gyógyszer befecskendezése után a tűvédő működésbe lép, és elfedi a tűt. A tűvédő rendeltetése, hogy megóvja az egészségügyi szakembereket, gondozókat és betegeket a véletlen tűszúrás okozta sérülésektől az injekció beadása után.

Mire lesz még szüksége az injekció beadásához?

- 1 db alkoholos törlő
- 1 db vattapamacs vagy gézlap
- Éles eszközök tárolására szolgáló tartály
- 1 db ragtapasz

7-2. ábra:

További szükséges eszközök



A biztonságossággal kapcsolatos fontos tájékoztatás

Figyelem! Az előretöltött fecskendő gyermekektől elzárva tartandó!

1. Ne nyissa ki a külső dobozt, amíg nem áll készen az előretöltött fecskendő használatára.
2. Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha a buboréksomagolás lezárása sérült, mivel ilyen esetben előfordulhat, hogy az alkalmazás nem biztonságos az Ön számára.
3. Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha folyadék van a műanyag tálcán, Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha a tűvédő kupak hiányzik, vagy nincs stabilan rögzítve. A fenti esetek mindegyikében juttassa vissza a terméket a teljes csomagolásával együtt a gyógyszertárba.
4. Ne kíséreljen meg 0,3 ml-nél kisebb adagot befecskendezni az előretöltött fecskendővel. A Filgrastim HEXAL előretöltött fecskendővel nem lehetséges 0,3 ml-nél kisebb adagot pontosan kimérni, mivel a 0,1 ml-es és 0,2 ml-es beosztások nem láthatók a fecskendőhengeren.
5. Soha ne hagyja az előretöltött fecskendőt felügyelet nélkül olyan helyen, ahol mások hozzányúlhatnak.
6. **Ne rázza fel az előretöltött fecskendőt.**
7. Ügyeljen arra, hogy ne érjen hozzá a tűvédő szárnyaihoz a használat előtt. Ha hozzáér a szárnyakhoz, akkor előfordulhat, hogy a tűvédő idő előtt működésbe lép.
8. Csak közvetlenül az injekció beadása előtt vegye le a tűvédő kupakot.
9. Az előretöltött fecskendő nem használható fel újra. Kérjük, haladéktalanul dobja ki az előretöltött fecskendőt egy éles eszközök tárolására szolgáló tartályba.

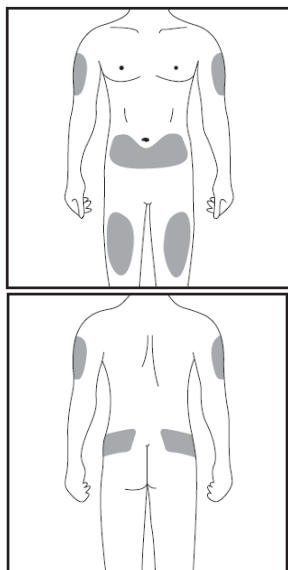
10. Ne használja fel a fecskendőt, ha az kemény felületre esett vagy ha leesett a tűvédő kupak eltávolítása után.

A Filgrastim HEXAL előretöltött fecskendő tárolása

1. A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tárolja a külső dobozában. Tárolja hűtőszekrényben 2 és 8 °C (36 és 46 °F) közötti hőmérsékleten. **Nem** fagyasztható!
2. Ügyeljen arra, hogy a buboréksomagolást az injekció beadására való előkészítés előtt 15-30 perccel vegye ki a hűtőszekrényből, és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni.
3. Ne használja fel az előretöltött fecskendőt a külső dobozon vagy a fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati dátumot követően. Ha a készítmény lejárt, juttassa vissza a teljes csomagolásával együtt a gyógyszerértárba.
4. A fecskendő egy alkalommal legfeljebb 8 napra kivehető a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (de 25 °C-nál nem magasabb hőmérsékleten) tartható. Ennek az időszaknak a végén a készítményt nem szabad visszahelyezni a hűtőszekrénybe, és ki kell dobni.

Az injekció beadásának helye

7-3. ábra: Az injekció beadására szolgáló helyek



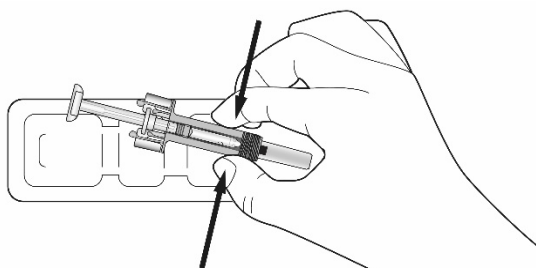
Az injekció beadásának helye olyan terület a testen, amelyen az előretöltött fecskendőt használhatja.

- Az ajánlott terület a combok elülső felszíne. Az alhasba is beadhatja az injekciót, de a köldök körül lévő 5 cm (2 hüvelyk) átmérőjű területre **nem** szabad fecskendezni.
- Ha egy gondozó adja be Önnek az injekciót, akkor a felkarok külső rész és a farpofák felső része is választható.
- Minden alkalommal, amikor beadja magának az injekciót, válasszon más és más területet.
- **Ne** adja be az injekciót olyan területre, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös, hámlik vagy megkeményedett. Kerülje a hegeket és a csíkozott (striás) bőrterületeket.

A Filgrastim HEXAL előretöltött fecskendő használatra történő előkészítése

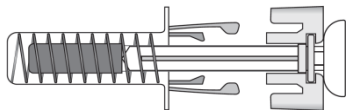
1. Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó buboréksomagolást a hűtőszekrényből, és hagyja elől **felbontás nélkül** hozzávetőleg 15-30 percig, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen.
2. Amikor készen áll az előretöltött fecskendő használatára, nyissa fel a buboréksomagolást, és alaposan mosson kezet szappannal és vízzel.
3. Alkoholos törlővel tisztítsa meg az injekció beadásának helyét.
4. A 7-4. ábrán látható módon, középen megfogva vegye ki az előretöltött fecskendőt a buboréksomagolásból. Ne fogja meg a dugattyú rúdját. Ne fogja meg a tűvédő kupakot.

7-4. ábra: Vegye ki az előretöltött fecskendőt a buboréksomagolásból



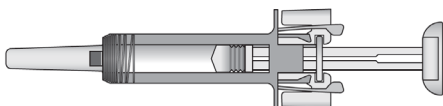
5. Ellenőrizze, hogy az átlátszó műanyag tűvédő az üvegfecskendő hengere felett helyezkedik-e el. Ha az átlátszó tűvédő elfedi a tűvédő kupakot (a 7-5. ábrán bemutatott módon), akkor működésbe lépett a fecskendő. Ilyen esetben NE használja fel ezt a fecskendőt, és használjon új fecskendőt. A 7-6. ábrán a használatra kész fecskendő látható.

7-5. ábra: NE HASZNÁLJA FEL



Ilyen állás esetén a tűvédő MŰKÖDÉSBE LÉPETT. NE HASZNÁLJA FEL az előretöltött fecskendőt!

7-6. ábra: Használatra kész

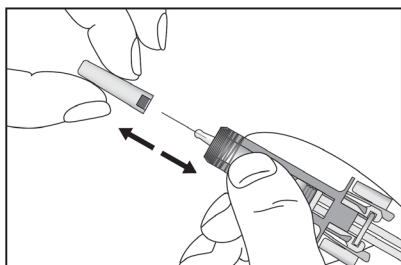


Ilyen állás esetén a tűvédő NEM LÉPETT MŰKÖDÉSBE, és az előretöltött fecskendő használatra készen áll.

6. Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt. A benne lévő folyadéknak átlátszónak kell lennie. A folyadék színének színtelennek vagy enyhén sárgásnak kell lennie, ha bármilyen egyéb részecskét és/vagy elszíneződést észlel, NE HASZNÁLJA FEL az előretöltött fecskendőt, és juttassa vissza a csomagolásával együtt a gyógyszerértárba.
7. NE HASZNÁLJA FEL az előretöltött fecskendőt, ha törött, illetve ha a tűvédő működésbe lépett. A fenti esetek mindegyikében juttassa vissza a terméket a teljes csomagolásával együtt a gyógyszerértárba.

A Filgrastim HEXAL előretöltött fecskendő használata

7-7. ábra: A tűvédő kupak eltávolítása



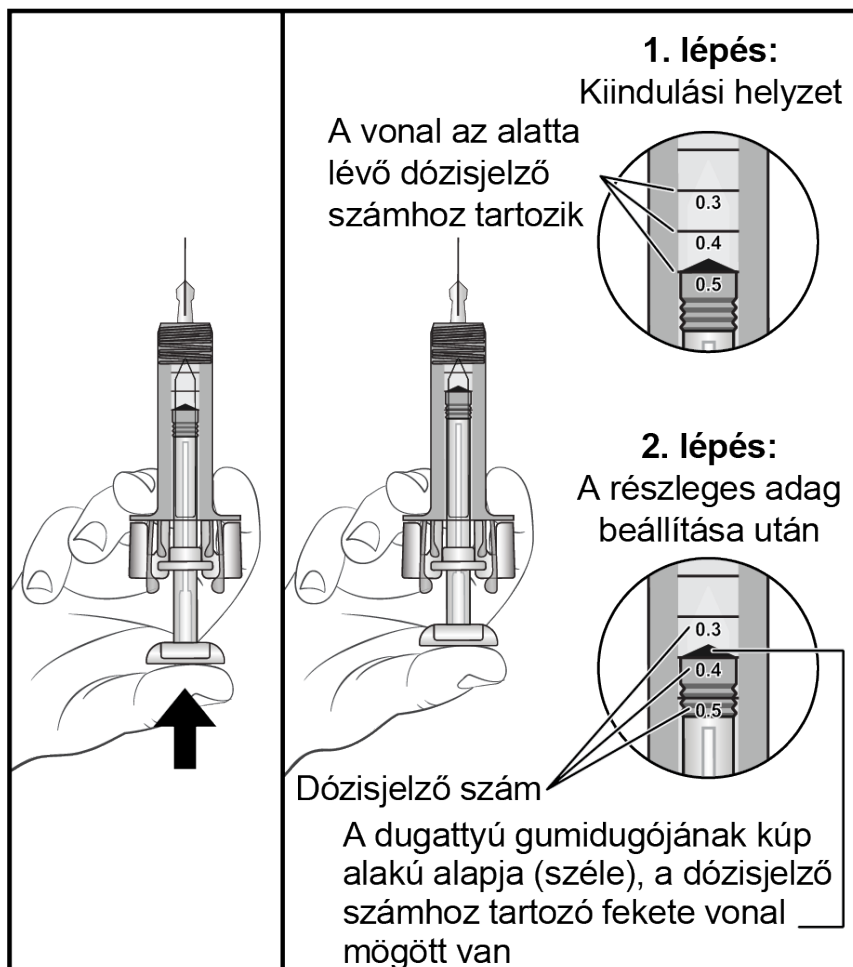
Az eltávolításhoz óvatosan húzza le a tűvédő kupakot egyenesen az előretöltött fecskendőről. Dobja ki a tűvédő kupakot. Előfordulhat, hogy egy csepp folyadékot lát a tű végén. Ez normális jelenség.

A fecskendőt a bemutatott módon tartva lassan nyomja be a dugattyút, és ürítse ki a többlet gyógyszert a fecskendőből, amíg a dugattyú gumidugójának kúp alakú alapja egy vonalba kerül az Ön számára előírt adagot jelző jelöléssel a fecskendőn. Az alábbi példában az adag 0,4 ml. Ügyeljen arra, hogy ne érjen hozzá a tűvédő szárnyaihoz a használat előtt. Előfordulhat, hogy a tűvédő idő előtt működésbe lép.

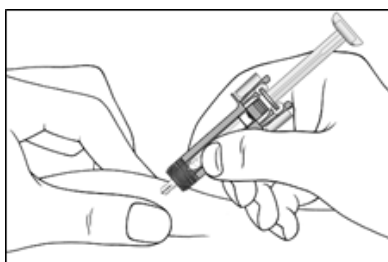
Ellenőrizze újra, hogy a Filgrastim HEXAL megfelelő adagja van-e az előretöltött fecskendőben.

Ha problémát okoz Önnek a Filgrastim HEXAL megfelelő adagjának kimérése vagy befecskendezése, hívja fel kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

7-8. ábra: Példa részleges adag alkalmazására 0,4 ml esetén

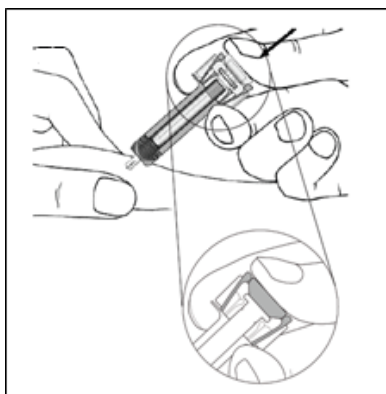


7-9. ábra: A tű bevezetése



Finoman csípje össze a bőrt az injekció beadásának helyén, és a bemutatott módon vezesse be a tűt. Tolja be a tűt teljesen, hogy a gyógyszer teljes mennyiségét be tudja adni.

7-10. ábra: A dugattyú benyomása

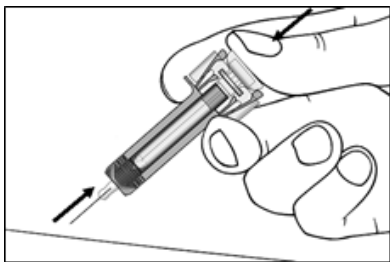


Az előretöltött fecskendőt a bemutatott módon tartva **lassan** nyomja be a dugattyút **ütközésig**, hogy a dugattyúfej teljes egészében a tűvédő szárnyai között legyen.

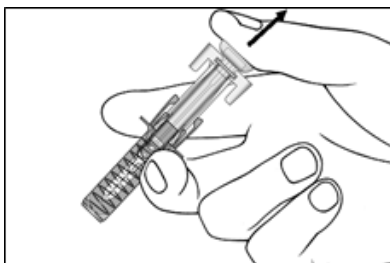
A fecskendőt egyhelyben rögzítve tartsa a dugattyút teljesen benyomva 5 másodpercig.

7-11 ábra: A tű visszahúzása

A dugattyút teljesen benyomva tartva óvatosan húzza ki a tűt egyenesen az injekció beadásának



7-12 ábra: A dugattyú felengedése



helyéről.

Lassan engedje fel a dugattyút, és hagyja, hogy a tűvédő automatikusan eltakarja a szabaddá vált tűt.

Előfordulhat, hogy egy kevés vér jelenik meg az injekció beadásának helyén. Az injekció beadásának helyére vattapamacsot vagy gézlapot helyezve ilyen esetben tartsa nyomva 10 másodpercig. Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét. Szükség esetén kis ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadásának helyét.

Ártalmatlanítási utasítások

7-13. ábra: Ártalmatlanítás



A használt fecskendőt dobja ki éles eszközök tárolására szolgáló tartályba (egy zárható, szűrőbiztos tartályba). Az Ön és mások biztonsága és egészsége érdekében a tűket és a fecskendőket **soha** nem szabad újra felhasználni.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

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

A Filgrastim HEXAL nem tartalmaz tartósítószer: A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt a Filgrastim HEXAL-fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

Alkalmazás előtti felhígítás (opcionális)

Szükség esetén a Filgrastim HEXAL 50 mg/ml (5%-os) glükóz-oldattal hígítható. A Filgrastim HEXAL 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 betegeknel, akiknek a készítményt < 1,5 millió E/ml (15 mikrogramm/ml) koncentrációban adják, humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml-es koncentráció.

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

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

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

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

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

Megsemmisítés

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