

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

Stand: 07.2015

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 600 Mikrogramm [ $\mu\text{g}$ ]) Filgrastim\*.

Jede Fertigspritze enthält 30 Mio.E. (entsprechend 300  $\mu\text{g}$ ) Filgrastim in 0,5 ml.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden, und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarkstransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Filgrastim ist bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.
- Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPCs).
- Bei Patienten, Kinder oder Erwachsene, mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten (ANC) von  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$  sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Filgrastim angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.
- Behandlung von andauernder Neutropenie ( $\text{ANC} \leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung

des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere Maßnahmen zur Behandlung der Neutropenie unzureichend sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

##### *Dosierung*

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ ). Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden.

In randomisierten klinischen Prüfungen wurde eine subkutane Dosis von 230  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  (4,0 bis 8,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ ) verwendet.

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

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

##### *Art der Anwendung*

Filgrastim kann als tägliche subkutane Injektion oder verdünnt in 5%iger Glucoselösung als tägliche intravenöse Infusion über einen

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

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarkstransplantation

##### *Dosierung*

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1,0 Mio.E./kg/Tag (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ ). Die erste Behandlung mit Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmarkstransplantation erfolgen.

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

siehe Tabelle auf Seite 2 oben

##### *Art der Anwendung*

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

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

##### *Dosierung*

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

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der PBPCs nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E./kg/Tag (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ ) vom ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie und wird so lange fortgesetzt, bis der zu erwartende Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die ANC von  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$

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

Stand: 07.2015

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

auf > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

*Art der Anwendung*

Filgrastim zur Mobilisierung von PBPCs als Monotherapie:

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

Filgrastim zur Mobilisierung von PBPCs nach myelosuppressiver Chemotherapie:

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Zur Mobilisierung von PBPCs bei gesunden Spendern vor allogener PBPCs-Transplantation

*Dosierung*

Zur Mobilisierung von PBPCs bei gesunden Spendern sollte Filgrastim in einer Dosis von 1,0 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) für 4 - 5 aufeinanderfolgende Tage angewendet werden.

Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen und, falls notwendig, an Tag 6 fortgeführt werden, um 4 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers zu gewinnen.

*Art der Anwendung*

Filgrastim sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

*Dosierung*

*Kongenitale Neutropenie:*

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

*Idiopathische oder zyklische Neutropenie:*

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

*Einstellung der Dosis:*

Filgrastim sollte täglich als subkutane Injektion so lange angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von mehr als 1,5 x 10<sup>9</sup>/l er-

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

*Art der Anwendung*

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

Bei Patienten mit HIV-Infektion

*Dosierung*

*Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie:*

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

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

*Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte:*

Nach Behandlung der Neutropenie sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis für einen normalen Neutrophilenwert ermittelt werden. Initial wird eine Dosisanpassung auf eine Gabe von 30 Mio.E./Tag (300 µg/

Tag) an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert bei > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der ANC des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio.E./Tag (300 µg/Tag) an 1 - 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine ANC von > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer ANC von > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

*Art der Anwendung*

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

Ältere Menschen

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Pädiatrische Anwendung bei SCN und Krebs

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

Daten aus klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten zeigen, dass die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Filgrastim bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar sind.

Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten sind dieselben wie für Erwachsene, die eine myelosuppressive zytotoxische Chemotherapie erhalten.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Stand: 07.2015

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Besondere Warnhinweise

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

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

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

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

### Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

#### *Malignes Zellwachstum*

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

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

Aufgrund limitierter Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten mit sekundärer AML sollte Filgrastim nur mit Vorsicht angewendet werden.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit *de novo* AML < 55 Jahre mit guter Zytogenetik [t(8;21), t(15;17) und inv(16)] ist nicht belegt.

#### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten*

Nach Gabe von Filgrastim wurden gelegentlich Fälle von Splenomegalien und Milzrupturen beschrieben. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal. Personen, die wäh-

rend der Behandlung mit Filgrastim über linksseitige Oberbauchschmerzen und/oder Schmerzen in der Schulter Spitze berichten, sollten auf eine vergrößerte Milz oder Milzruptur untersucht werden.

#### *Leukozytose*

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

#### *Risiken bei hochdosierter Chemotherapie*

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

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

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von durch Filgrastim mobilisierten PBPCs den Schweregrad und die Dauer von

Thrombozytopenien nach myelosuppressiver oder myeloablativer Chemotherapie verringert.

#### *Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen*

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

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

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

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

#### Mobilisierung von PBPCs

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

#### *Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen*

Bei Patienten, die zuvor sehr extensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelt wurden, kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPCs nicht ausreicht, um die empfohlene Minimalanzahl ( $\geq 2,0 \times 10^6$

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

Stand: 07.2015

CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg) zu erzielen oder die Beschleunigung der Thrombozytenregeneration weniger stark ausgeprägt ist.

Einige zytotoxische Substanzen weisen eine besondere Toxizität auf die Blutstammzellen auf und können die Mobilisierung dieser Zellen negativ beeinflussen. Werden vor der beabsichtigten Mobilisierung der Stammzellen über längere Zeit Substanzen wie Melphalan, Carmustin (BCNU) und Carboplatin eingesetzt, so können diese die Ausbeute an Stammzellen vermindern. Dagegen hat sich die Gabe von Melphalan, Carboplatin oder BCNU in Kombination mit Filgrastim als förderlich für die Mobilisierung der Stammzellen erwiesen. Ist die Transplantation peripherer Blutstammzellen beabsichtigt, so sollte die Mobilisierung der Stammzellen in einer frühen Behandlungsphase des Patienten erfolgen.

Bei solchermaßen behandelten Patienten sollte die Anzahl mobilisierter Stammzellen vor Durchführung einer hochdosierten Chemotherapie besonders beachtet werden. Wenn die Ausbeuten den oben ausgeführten Kriterien zufolge nicht ausreichend sind, so sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutstammzellen nicht erforderlich ist.

### Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen

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

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

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

### Gesunde Spender, die sich einer PBPCs-Mobilisierung unterziehen

Die Mobilisierung von PBPCs bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte nur zum Zweck allogene

ner Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

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

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Filgrastim wurde bei gesunden Spendern < 16 Jahre oder > 60 Jahre nicht untersucht. Während der Behandlung mit Filgrastim wurde sehr häufig Thrombozytopenie beobachtet.

Die Thrombozytenzahl sollte daher engmaschig überwacht werden.

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

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

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

Die Gabe von Filgrastim sollte unterbrochen werden oder die Dosierung reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf >  $70 \times 10^9/l$  steigt.

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

Bei normalen Spendern wurden nach Anwendung von G-CSF vorübergehende zytogenetische Anomalien beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt. Das Risiko einer Stimulation eines malignen myeloischen Klons kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es wird jedoch empfohlen, dass das Apherese-Zentrum eine systematische Dokumentation und Nachbeobachtung der Stammzellspender über mindestens 10 Jahre vornimmt, um die Überwachung der Langzeitsicherheit zu gewährleisten.

Nach Gabe von G-CSFs wurden bei gesunden Spendern (und Patienten) häufig Splenomegalien, die aber im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, sowie gelegentlich Milzrupturen beschrieben. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal. Deshalb sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht

werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte bei Spendern und/oder Patienten in Betracht gezogen werden, die über linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der Schulter Spitze berichten.

Bei gesunden Spendern wurde häufig über Dyspnoe und gelegentlich über andere pulmonale unerwünschte Ereignisse (Hämoptyse, pulmonale Hämorrhagie, Lungeninfiltrate und Hypoxie) berichtet. Im Falle von erwarteten oder bestätigten pulmonalen unerwünschten Ereignissen sollte der Abbruch der Therapie mit Filgrastim erwogen und eine angemessene medizinische Versorgung sichergestellt werden.

### Empfänger allogener, durch Filgrastim mobilisierter PBPCs

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

### SCN

#### Blutbild

Während der Behandlung mit Filgrastim wurde häufig Thrombozytopenie beobachtet. Die Thrombozytenwerte sollten häufig kontrolliert werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine Unterbrechung der Behandlung oder Herabsetzung der Dosis von Filgrastim sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln, d. h. bei Thrombozytenwerten <  $100.000/mm^3$  über einen längeren Zeitraum.

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

### Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

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

Bei einer geringen Anzahl (ca. 3 %) der Patienten mit SCN, die in klinischen Prüfungen mit Filgrastim behandelt wurden, traten myelodysplastische Syndrome (MDS) oder Leukämien auf. Diese Beobachtung erfolgte jedoch nur bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie. MDS und Leukämien sind natürliche Komplikationen der Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Fil-

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

Stand: 07.2015

grastim ist unsicher.

Ein Kollektiv von ca. 12 % der Patienten, die bei einer zytogenetischen Untersuchung am Studienbeginn normale Werte aufwiesen, zeigte bei einer routinemäßigen Wiederholung der Untersuchung Abnormalitäten, einschließlich einer Monosomie 7. Es ist derzeit nicht bekannt, ob eine Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN das Auftreten von zytogenetischen Abnormalitäten oder MDS oder den Übergang der Krankheit in eine Leukämie begünstigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (ungefähr alle 12 Monate) morphologische und zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks durchzuführen.

#### Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

Nach Gabe von Filgrastim wurden sehr häufig Splenomegalien sowie häufig Fälle von Milzrupturen beschrieben. Personen, die während der Behandlung mit Filgrastim über linksseitige Oberbauchschmerzen und/oder Schmerzen in der Schulter Spitze berichten, sollten auf eine vergrößerte Milz oder Milzruptur untersucht werden.

Splenomegalie ist eine direkte Auswirkung der Behandlung mit Filgrastim. Einunddreißig Prozent (31%) der in Studien behandelten Patienten wiesen eine palpable Splenomegalie auf. Die radiographisch erfasste Volumenzunahme trat früh zu Beginn der Behandlung mit Filgrastim auf und tendierte zur Stabilisierung. Es wurde festgestellt, dass eine Verringerung der Dosis das Fortschreiten der Milzvergrößerung verlangsamte oder verhinderte. Bei 3 % der Patienten erwies sich eine Splenektomie als erforderlich. Die Milzgröße sollte regelmäßig kontrolliert werden. Eine Palpation des Abdomens sollte regelmäßig durchgeführt werden, um eine abnorme Zunahme des Milzvolumens festzustellen.

Hämaturie trat häufig auf, Proteinurie bei einer geringen Anzahl Patienten. Der Harn sollte regelmäßig dahingehend untersucht werden.

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

#### HIV-Infektion

Nach Gabe von Filgrastim wurden häufig Fälle von Splenomegalien beschrieben. Personen, die während der Behandlung mit Filgrastim über linksseitige Oberbauchschmerzen und/oder Schmerzen in der Schulter Spitze berichten, sollten auf eine vergrößerte Milz oder Milzruptur untersucht werden.

#### Blutbild

Die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) sollte engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Einige Patienten können auf die Anfangsdosen von Filgrastim sehr schnell und mit einem erheblichen Anstieg der Neutrophilenzahl reagieren. Es wird empfohlen, die ANC während der ersten 2 - 3 Tage der Anwendung von Filgrastim täglich zu bestimmen.

Danach wird empfohlen, die Neutrophilenzahl während der ersten beiden Wochen mindestens zweimal pro Woche und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie wöchentlich oder zweiwöchentlich zu kontrollieren. Während der intermittierenden Anwendung von 30 Mio.E./Tag (300 µg/Tag) Filgrastim können große Schwankungen der ANC auftreten. Um den jeweils tiefsten ANC-Wert oder Nadir eines Patienten zu bestimmen, wird empfohlen, die Blutproben zur Bestimmung der ANC unmittelbar vor der geplanten Gabe von Filgrastim zu entnehmen.

#### Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel

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

*Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können* Neutropenien können auch eine Folge von knochenmarkinfiltrierenden opportunistischen Infektionen, wie *Mycobacterium avium*-Komplex, oder von malignen Erkrankungen, wie Lymphomen, sein.

Bei Patienten mit bekannter knochenmarkinfiltrierender Infektion oder maligner Erkrankung sollte, zusätzlich zur Anwendung von Filgrastim zur Behandlung der Neutropenie, eine geeignete Therapie der Grunderkrankung bedacht werden. Der Einfluss von Filgrastim auf Neutropenien, die durch knochenmarkinfiltrierende Infektionen oder maligne Erkrankungen bedingt sind, ist nicht abschließend geklärt.

#### Sichelzellanlage und Sichelzellanämie

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

oder Sichelzellanämie Vorsicht walten lassen.

#### Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

#### Personen mit Latex-Empfindlichkeit

Die abnehmbare Nadelkappe dieser Fertigspritze enthält ein Derivat von Naturgummilactex. Bisher wurde kein Naturgummilactex in der abnehmbaren Nadelkappe festgestellt. Allerdings wurde die Anwendung von Zarzio Injektionslösung in einer Fertigspritze bei Personen mit Latex-Empfindlichkeit nicht untersucht; daher besteht ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, das nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

#### Sonstige Bestandteile

Zarzio enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Um den Nachweis des Granulozyten koloniestimulierenden Faktors (G-CSFs) zu verbessern, sollte der Handelsname des verwendeten Arzneimittels in den Patientendaten eindeutig angeführt werden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tage sind nicht endgültig belegt.

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

Stand: 07.2015

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

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

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

Zarzio wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fä-

higkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien bei Patienten mit Krebserkrankung war die häufigste Nebenwirkung Schmerzen des Bewegungsapparates, die bei 10 % der Patienten leicht bis mäßig und bei 3 % der Patienten stark ausgeprägt waren.

Fälle von Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD) wurden ebenfalls beobachtet (siehe unten).

Bei Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern war die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung Schmerzen des Bewegungsapparates. Leukozytose trat bei Spendern auf, und auch Thrombozytopenie nach Filgrastim und Leukapherese trat bei Spendern auf. Fälle von Splenomegalie und Milzrupturen wurden ebenfalls gemeldet. Die Milzrupturen verliefen in einigen Fällen tödlich.

Bei Patienten mit SCN waren die häufigsten Nebenwirkungen, die Filgrastim zuzuschreiben sind, Knochenschmerzen, allgemeine Schmerzen des Bewegungsapparates und Splenomegalie.

Myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder Leukämie traten bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie auf, die mit Filgrastim behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Kapillarlecksyndrom, das lebensbedrohlich sein kann, wenn die Behandlung nicht unverzüglich erfolgt, wurde bei Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen haben, und bei gesunden Spendern, die sich einer Mobilisierung peripherer Blutstammzellen unterzogen haben, nach Behandlung mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren, gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) berichtet; siehe unten und Abschnitt 4.4.

In klinischen Studien bei Patienten mit HIV-Infektion waren die einzigen Nebenwirkungen, die durchgängig der Filgrastimgabe zugerechnet wurden, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen und Muskelschmerzen.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Angaben in den nachstehenden Tabellen beziehen sich auf Meldungen von Nebenwirkungen aus klinischen Studien und der Anwendungsbeobachtung. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Angaben erfolgen getrennt für Krebspatienten, gesunde Spender nach Mobilisierung peripherer Blutstammzellen, SCN-Patienten und HIV-Patienten, um

die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile bei diesen Populationen wiederzugeben.

siehe Tabelle 1 ,2, 3 und 4 ab Seite 7

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

### Krebspatienten

Nach den Ergebnissen randomisierter placebokontrollierter klinischer Studien erhöht Filgrastim nicht die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die durch die zytotoxische Chemotherapie bedingt sind.

Nebenwirkungen, die in diesen klinischen Studien unter Behandlung mit Filgrastim/Chemotherapie und mit Placebo/Chemotherapie mit gleicher Häufigkeit beobachtet wurden, waren: Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Diarrhö, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schleimhautentzündung, Kopfschmerzen, Husten, Hautausschlag, Schmerzen im Brustraum, Asthenie, pharyngolaryngeale Schmerzen (oropharyngeale Schmerzen), Obstipation und Schmerzen.

In der Anwendungsbeobachtung ist bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, kutane Vaskulitis beobachtet worden. Der Mechanismus von Vaskulitis bei Patienten, die Filgrastim erhielten, ist unbekannt. Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Gelegentlich“ eingestuft.

Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile Dermatose) sind aus der Anwendungsbeobachtung gemeldet worden. Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Gelegentlich“ eingestuft.

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

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

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

Stand: 07.2015

Tabelle 1. Krebspatienten

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen				
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Milzruptur <sup>a</sup> Splenomegalie <sup>a, e</sup> Sichelzellkrise <sup>a</sup>		
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Arzneimittel- überempfindlichkeit <sup>a</sup>	Graft-versus- Host-Reaktion <sup>b</sup>		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Serumharnsäure erhöht, Laktatdehydrogenase erhöht, Appetitlosigkeit <sup>a</sup>		Pseudogicht <sup>a</sup>		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>				
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypotonie	Venenverschlusskrankheit <sup>d</sup> Flüssigkeitsverschiebungen Kapillarleck-syndrom <sup>a</sup>		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Oropharyngeale Schmerzen <sup>a</sup> Husten <sup>a</sup> Dyspnoe <sup>a</sup>	Hämoptyse <sup>e</sup>	Akutes Atemnotsyndrom <sup>a</sup> Ateminsuffizienz <sup>a</sup> Lungenödem <sup>a</sup> Interstitielle Lungenerkrankung <sup>a</sup> Lungeninfiltration <sup>a</sup> Lungenblutung		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö <sup>a</sup> Erbrechen <sup>a</sup> Obstipation <sup>a</sup> Übelkeit <sup>a</sup>				
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Gamma-Glutamyltransferase erhöht Alkalische Phosphatase im Serum erhöht				
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Exanthem <sup>a</sup> Alopezie <sup>a</sup>		Sweet-Syndrom Kutane Vaskulitis <sup>a</sup>		
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Schmerzen des Bewegungsapparates <sup>c</sup>		Verschlechterung einer bestehenden rheumatoiden Arthritis		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Dysurie	Miktionsstörungen		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie <sup>a</sup> Müdigkeit <sup>a</sup> Schleimhautentzündung <sup>a</sup>	Schmerzen im Brustraum <sup>a</sup>	Schmerzen <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> Siehe unten

<sup>b</sup> Bei Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe unten).

<sup>c</sup> z. B. Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen

<sup>d</sup> Fälle wurden aus der Anwendungsbeobachtung bei Patienten mit Knochenmarktransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutstammzellen beobachtet.

<sup>e</sup> Fälle wurden im Rahmen der klinischen Studien beobachtet.

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

Stand: 07.2015

Tabelle 2. PBPCs-Mobilisierung bei gesunden Spendern

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen				
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie <sup>a</sup> Leukozytose <sup>a</sup>	Splenomegalie <sup>a</sup>	Milzruptur <sup>a</sup> Sichelzellkrise <sup>a</sup>		
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Laktatdehydrogenase erhöht	Hyperurikämie (Serumharnsäure erhöht)		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen				
Gefäßerkrankungen			Kapillarleck-syndrom <sup>a</sup>		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe <sup>a</sup>	Lungenblutung Hämoptyse Lungeninfiltration Hypoxie		
Leber- und Gallenerkrankungen		Alkalische Phosphatase im Serum erhöht	Aspartataminotransferase erhöht		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen des Bewegungsapparates <sup>b</sup>		Verschlechterung einer bestehenden rheumatoiden Arthritis		

<sup>a</sup> Siehe unten

<sup>b</sup> Z. B. Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen

Tabelle 3. SCN-Patienten

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen				
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Splenomegalie <sup>a</sup> Anämie	Milzruptur <sup>a</sup> Thrombozytopenie <sup>a</sup>	Sichelzellkrise <sup>a</sup>		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie Blutzucker erniedrigt Laktatdehydrogenase erhöht				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö				
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatomegalie Alkalische Phosphatase im Serum erhöht				



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

Stand: 07.2015

Fortsetzung Tabelle 3

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen				
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Kutane Vaskulitis Alopezie			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen des Bewegungsapparates <sup>b</sup> Gelenkschmerzen	Osteoporose			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie	Proteinurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle			

<sup>a</sup> Siehe unten

<sup>b</sup> Z. B. Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen

Tabelle 4. Patienten mit HIV

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen				
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Splenomegalie <sup>a</sup>	Sichelzellkrise <sup>a</sup>		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen des Bewegungsapparates <sup>b</sup>				

<sup>a</sup> Siehe unten

<sup>b</sup> Z. B. Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen

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

Aus der Anwendungsbeobachtung wurde in Einzelfällen bei Patienten mit Sichelzellanlage oder Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Gelegentlich“ eingestuft.

Bei Krebspatienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, sind Fälle von Pseudogicht

gemeldet worden. Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Gelegentlich“ eingestuft.

Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern

Bei gesunden Spendern und Patienten sind nach der Gabe von Filgrastim häufig Fälle von Splenomegalie, gelegentlich auch Fälle von Milzrupturen gemeldet worden, die jedoch im Allgemeinen asymptomatisch verliefen. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal (siehe Abschnitt 4.4).

Pulmonale unerwünschte Ereignisse (Hämoptysie, Lungenblutungen, Lungeninfiltration, Dyspnoe und Hypoxie) sind gemeldet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich ist eine Verschlechterung arthritischer Symptome beobachtet worden.

Leukozytose (Leukozytenzahl > 50 × 10<sup>9</sup>/l) trat bei 41 % der Spender auf, vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100 × 10<sup>9</sup>/l) nach Filgrastim und

Leukapherese bei 35 % der Spender (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit SCN

Beobachtete Nebenwirkungen waren Splenomegalie, die in einer Minderzahl der Fälle progredient verlaufen kann, sowie Milzruptur und Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit Filgrastim assoziiert sind und typischerweise bei <2 % der SCN-Patienten auftreten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Hepatomegalie, Arthralgie, Alopezie, Osteoporose und Exanthem.

Unter Langzeitanwendung bei SCN trat bei 2 % der Patienten eine kutane Vaskulitis auf.

Bei Patienten mit HIV

Splenomegalie im Zusammenhang mit der Filgrastimtherapie wurde bei <3 % der Patienten gemeldet.

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

Stand: 07.2015

In allen Fällen war sie laut körperlicher Untersuchung leicht bis mäßig ausgeprägt, und der klinische Verlauf war unbedeutend; bei keinem Patienten wurde ein Hypersplenismus diagnostiziert oder eine Splenektomie vorgenommen. Da Splenomegalie bei Patienten mit HIV-Infektion häufig auftritt und in unterschiedlichen Schweregraden bei den meisten AIDS-Patienten vorliegt, ist ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim nicht geklärt (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

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

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

### Sonstige besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

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

#### Kinder und Jugendliche mit SCN

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

Die Häufigkeit wird anhand der klinischen Studienergebnisse als „Häufig“ eingestuft.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Webseite: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Zarzio ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Der humane G-CSF ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Zarzio, das r-metHuG-CSF (Filgrastim) enthält, führt innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung zu einer deutlichen Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut, begleitet von gering ausgeprägter Erhöhung der Anzahl von Monozyten. Bei manchen SCN-Patienten kann Filgrastim einen geringen Anstieg der Anzahl der zirkulierenden Eosinophilen und Basophilen gegenüber den Ausgangswerten bewirken; einige dieser Patienten können bereits vor der Behandlung Eosinophilie oder Basophilie aufweisen.

Die Erhöhung der Neutrophilenspiegel ist im empfohlenen Dosierungsbereich dosisabhängig. Wie in Versuchen gezeigt werden konnte, verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Filgrastim produzierten Neutrophilen über normale bis erhöhte chemotaktische und phagozytotische Eigenschaften.

Nach Beendigung der Behandlung mit Filgrastim fallen die Neutrophilen-Spiegel im Blut binnen 1–2 Tagen wieder auf ca. die Hälfte ab und erreichen innerhalb von 1–7 Tagen normale Werte.

*Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten, bei denen eine zytotoxische Chemotherapie durchgeführt wird, führt zu einer signifikanten Verringerung von Auftreten, Schweregrad und Dauer einer Neutropenie und des neutropenischen Fiebers. Die Behandlung mit Filgrastim verringert signifikant die Dauer neutropenischen Fiebers, den Antibiotikaeinsatz und die Hospitalisie-*

rung nach Induktions-Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myeloablativer Therapie mit nachfolgender Knochenmarktransplantation. Die Häufigkeit von Fieber und nachgewiesener Infektionen war in beiden Fällen nicht herabgesetzt. Die Fieberdauer war bei Patienten nach myeloablativer Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation nicht reduziert.

*Die Anwendung von Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach vorausgehender Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut.*

Diese autologen PBPCs können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation wieder reinfundiert werden. Die Infusion von PBPCs beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen.

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

Eine retrospektive europäische Studie untersuchte die Anwendung von G-CSF nach allogener Knochenmarktransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie. Diese Studie wies darauf hin, dass bei der Anwendung von G-CSF eine Erhöhung des Risikos von GvHD, behandlungsbedingter Mortalität (TRM) und Mortalität vorliegt. Bei einer separaten retrospektiven internationalen Studie bei Patienten mit akuter und chronischer myeloischer Leukämie wurde kein Einfluss auf GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Metaanalyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse aus 9 prospektiven randomisierten Studien, 8 retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger behandlungsbedingter Mortalität.

siehe Tabelle auf Seite 11 oben

*Anwendung von Filgrastim zur Mobilisierung von PBPCs bei gesunden Spendern vor allogener PBPCs-Transplantation*

Bei gesunden Spendern ermöglichte eine für 4–5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 1 Mio.E./kg/Tag (10 µg/kg/Tag) bei der Mehrzahl der Spender eine Gewinnung von  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG des Empfängers nach zwei Leukapheresen.

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

Stand: 07.2015

<b>Relatives Risiko (95%-KI) für GvHD und TRM nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarktransplantation</b>					
Publikation	Zeitraum der Studie	N	Akute Grad II - IV GvHD	Chronische GvHD	TRM
Metaanalyse (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europäische retrospektive Studie (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationale retrospektive Studie (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup> Die Analyse beinhaltete Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF

<sup>b</sup> Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

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

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

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

von Filgrastim aus dem Serum bewegt sich nach subkutaner Einzelgabe in einem Bereich zwischen 2,7 Stunden (1,0 Mio.E./kg, 10 µg/kg) und 5,7 Stunden (0,25 Mio.E./kg, 2,5 µg/kg) und steigt nach 7-tägiger Behandlung auf 8,5 - 14 Stunden an.

Unter Dauerinfusion mit Filgrastim von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

Auf Grundlage der berichteten Daten für ein anderes Filgrastim-haltiges Arzneimittel, das dem Filgrastim-haltigen Referenzarzneimittel ähnlich ist, wurden vergleichbare Befunde plus einen Anstieg fötaler Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag beobachtet. Es handelt sich hierbei um eine maternal toxische Dosis, die einer systemischen Exposition von etwa dem 50- bis 90-Fachen der Exposition entspricht, die bei mit der klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag behandelten Patienten beobachtet wurde.

Der Observed Adverse Effect Level (Dosis, bei der im Tierexperiment noch Wirkun-

gen beobachtet wurden) für embryo-fötale Toxizität betrug in dieser Studie 10 µg/kg/Tag, was einer systemischen Exposition von etwa dem 3- bis 5-Fachen der Exposition entspricht, die bei mit der klinischen Dosis behandelten Patienten beobachtet wurde.

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

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Glutaminsäure
- Sorbitol (E 420)
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Zarzio darf nicht mit Natriumchlorid-Lösung verdünnt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, sofern es nicht in 5%iger Glucoselösung verdünnt wird (siehe Abschnitt 6.6).

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 2°C bis 8°C für 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

Resorption

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt etwa 150 ml/kg. Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8 - 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml lagen. Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt.

Elimination

Die mediane Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ )

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

Stand: 07.2015

Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

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

Im Rahmen der Haltbarkeit und für die ambulante Anwendung kann der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank nehmen und es einmalig bis zu 72 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) aufbewahren. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen mit 1, 3, 5 oder 10 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Der innere Teil der Nadelkappe der Spritze kann getrockneten Gummi (Latex) enthalten. Personen mit Latex-Empfindlichkeit sollten bei Zarzio besonders vorsichtig sein (Siehe Abschnitt 4.4).

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

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

### Verdünnung vor der Anwendung (optional)

Zarzio kann bei Bedarf mit 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

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

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

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

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

### Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem

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

### Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren verabreichen.

### Entsorgung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Österreich

### 7a. Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH  
Im Holzhau 8  
66663 Merzig

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06. Februar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
13. November 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig