

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zefylti 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Zefylti 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Zefylti 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки милилитър от разтвора съдържа 60 милиона единици (MU) (еквивалентни на 600 микрограма (µg)) филграстим (filgrastim)*.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 MU (еквивалентни на 300 µg) филграстим в 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки милилитър от разтвора съдържа 96 милиона единици (MU) (еквивалентни на 960 микрограма (µg)) филграстим (filgrastim)*.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 MU (еквивалентни на 480 µg) филграстим в 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*Филграстим (рекомбинантен метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор) се произвежда в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от разтвора съдържа 0,04 mg полисорбат 80 (E433) и 50 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Бистър, безцветен или бледожълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zefylti е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилна неутропения при пациенти, лекувани с утвърдената цитотоксична химиотерапия по повод злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми), и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация, при които се счита, че съществува повишен риск от протрахирана тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на Zefylti е сходна при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Zefylti е показан за мобилизация на периферни кръвни стволови клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка конгенитална, циклична или идиопатична неутропения сабсолютен неутрофилен брой (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ и анамнеза за тежки или рецидивиращи инфекции е показано дългосрочно приложение на Zefylti с цел повишаване броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Zefylti е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-малък или равен на $1 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, за понижаване на риска от бактериални инфекции, когато останалите възможности за овладяването на неутропенията са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с филграстим трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център с опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращи фактори (G-CSF) и в хематологията и притежаващ необходимата диагностична апаратура. Процедурите за мобилизация и афереза трябва да се извършват в сътрудничество с онкохематологичен център с подходящ опит в тази област, в който проследяването на хемопоетичните стволови клетки може да се извършва коректно.

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Дозировка

Препоръчителната доза филграстим е 0,5 MU (5 μg)/kg/ден. Първата доза филграстим трябва да се приложи най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. При рандомизирани клинични изпитания е използвана подкожно прилагана доза 230 $\mu g/m^2$ /ден (4 до 8,4 μg /kg/ден).

Ежедневното приложение на филграстим трябва да продължи до преминаването на очакваната най-ниска стойност (надир) на броя на неутрофилите и неговото възстановяване в границите на нормата. След утвърдената химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидни левкемии се очаква продължителност на лечението, необходимо за покриване на тези критерии, до 14 дни. След индукционното и консолидиращо лечение на остра миелоидна левкемия, продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на използваната цитотоксична химиотерапия.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, обикновено се наблюдава преходно увеличаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започване на лечението с филграстим. За постигането на траен терапевтичен отговор обаче лечението с филграстим не трябва да се прекратява преди преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно прекъсване на лечението с филграстим, преди времето на очаквания надир на броя на неутрофилите.

Начин на приложение

Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в 5% разтвор на глюкоза, с продължителност 30 минути (вж. точка 6.6). В повечето случаи подкожното приложение е за предпочитане. Има данни от изпитване с приложение на единична доза, че интравенозното приложение може да скъси продължителността на ефекта. Не е ясно клиничното значение на тази находка по отношение на многократно приложение. Изборът на път на въвеждане трябва да зависи от конкретния клиничен случай.

При пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Дозировка

Препоръчителната начална доза филграстим е 1 MU (10 µg)/kg/ден. Първата доза Zefylti трябва да се приложи най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия и най-малко 24 часа след костномозъчна инфузия.

След преминаване на надир на броя на неутрофилите дневната доза филграстим трябва да се титрира спрямо неутрофилния отговор, както следва:

Таблица 1: Дневна доза филграстим спрямо неутрофилен отговор

Брой неутрофили	Адаптиране на дозата Zefylti
> 1 x 10 ⁹ /l за 3 поредни дни	Намаляване до 0,5 MU (5 µg)/kg/ден
Впоследствие, ако ANC остава > 1 x 10 ⁹ /l за още 3 последователни дни	Прекъсване на приложението на филграстим
Ако ANC намалее до < 1 x 10 ⁹ /l през периода на лечение, дозата Zefylti трябва отново да се увеличи в съответствие с горе-описаните стъпки	
ANC = абсолютен брой неутрофили	

Начин на приложение

Филграстим може да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути или 24 часа, или чрез непрекъсната подкожна инфузия в продължение на 24 часа. Zefylti трябва да се разрежда в 20 ml 5% разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

За мобилизация на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на РВРС

Дозировка

Препоръчителната доза филграстим, използван самостоятелно за мобилизация на РВРС е 1 MU (10 µg)/kg/ден за 5-7 последователни дни. График за левкофереза: често 1 или 2 левкоферези, проведени на 5-ия и 6-и ден, са достатъчни. При други обстоятелства може да е необходима допълнителна левкофереза. Приложението на филграстим трябва да продължава до провеждането на последната левкофереза.

Препоръчителната доза филграстим за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден от първия ден след приключването на химиотерапията до преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкоферезата трябва да се провежда през периода на повишаване на ANC от < 0,5 x 10⁹/l до > 5 x 10⁹/l. При пациенти, на които не е прилагана екстензивна химиотерапия, често една левкофереза е достатъчна. В други случаи се препоръчва провеждането на допълнителна левкофереза.

Начин на приложение

Филграстим за мобилизация на РВРС при самостоятелно използване:

Филграстим може да се прилага като 24-часова подкожна инфузия или подкожна инжекция. За инфузии филграстим трябва да бъде разреден в 20 ml 5% разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

Филграстим за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия:

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизация на РВРС при здрави донори преди алогенна трансплантация на РВРС

Дозировка

За мобилизация на РВРС при здрави донори филграстим трябва да се прилага в доза 1 MU (10 µg)/kg/ден в продължение на 4 до 5 последователни дни. Левкоферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел събиране на 4×10^6 CD34⁺ клетки/kg от телесното тегло на реципиента.

Начин на приложение

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Дозировка

Конгенитална неутропения: препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 µg) /kg/ден като еднократна доза или разделена на части.

Идиопатична или циклична неутропения: препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден като еднократна доза или разделена на части.

Адаптиране на дозата: филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато се достигне и може да се поддържа неутрофилен брой, надвишаващ $1,5 \times 10^9/l$. Когато се получи клиничният отговор трябва да се установи минималната ефективна доза за поддържане на това ниво. Необходимо е дългосрочното ежедневно приложение за поддържане на адекватен неутрофилен брой. След терапия от една до две седмици началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от клиничния отговор. След това дозата може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1 до 2 седмици за поддържане на среден брой неутрофили между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. При пациенти с тежки инфекции може да се обмисли ускорена схема на повишаване на дозата. В клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза ≤ 24 µg/kg/ден. Дългосрочната безопасност на филграстим при приложение на дози, надвишаващи 24 µg/kg/ден при пациенти с SCN, не е установена.

Начин на приложение

Конгенитална, идиопатична или циклична неутропения: Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

Дозировка

За обратимост на неутропенията:

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 µg)/kg/ден с титриране максимум до 0,4 MU (4 µg)/kg/ден до достигане и поддържане на нормалния брой неутрофили (ANC $> 2 \times 10^9/l$). При клинични проучвания тези дози предизвикват отговор при 90% от пациентите, постигащи обратимост на неутропенията при медиана 2 дни.

При малък брой пациенти ($< 10\%$) за постигане на обратимост на неутропенията са необходими дози до 1 MU (10 µg)/kg/ден.

За поддържане на нормален брой неутрофили:

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се адаптиране на началната доза до дневна доза 30 MU (300 µg)/ден. В зависимост от ANC на пациента може да се наложи допълнително адаптиране на дозата за поддържане броя на неутрофилите $> 2 \times 10^9/l$. При клинични проучвания приложението на 30 MU (300 µg)/ден в продължение на 1-7 дни седмично е било необходимо за поддържането на $ANC > 2 \times 10^9/l$ с медиана на честотата на приложение 3 дни на седмица. Може да е необходимо дългосрочно приложение с цел поддържане на $ANC > 2 \times 10^9/l$.

Начин на приложение

Обратимост на неутропенията или за поддържане на нормален брой неутрофили: филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим обхващат малък брой пациенти в старческа възраст, а специални проучвания не са провеждани. Затова не могат да бъдат дадени конкретни препоръки относно дозировката.

Бъбречно увреждане

Проучванията на филграстим при пациенти с тежка функционална бъбречна или чернодробна недостатъчност показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. Затова, при тези обстоятелства, не се налага адаптиране на дозата.

Педиатрична употреба при SCN и злокачествени заболявания

В програмата за проучване при тежка хронична неутропения (SCN) 65% от изследваните пациенти са под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с конгенитална неутропения. Не съществуват разлики в профилана безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за SCN.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца.

Препоръчителните дози при педиатричните пациенти са същите като тези при възрастните, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Свръхчувствителност

Има съобщения за свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи

при начално или последващо лечение, при пациенти, лекувани с филграстим. Лечението с филграстим трябва да се преустанови окончателно при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Белодробни нежелани реакции

Съобщават се нежелани реакции, засягащи белите дробове, по-специално интерстициална белодробна болест, след приложение на G-CSF. Пациенти със скорошна анамнеза за белодробни инфилтрати или пневмония може да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми, като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и влошаване на белодробната функция, може да са предупредителни признаци за остър респираторен дистрес синдром (ARDS). Приложението на филграстим трябва да бъде прекратено и да бъде назначено подходящо лечение.

Гломерулонефрит

Съобщава се за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим. Обикновено събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим и пегфилграстим. Препоръчва се проследяване чрез изследване на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, се съобщава след приложение на G-CSF и се характеризира с хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация. Пациенти, които развиват симптоми на синдром на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се проследяват внимателно и да получават стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимост от интензивно лечение (вж. точка 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

Обикновено се съобщава за асимптоматични случаи на спленомегалия и случаи на руптура на слезката при пациенти и здрави донори след приложение на филграстим. Някои случаи на руптура на слезката са били с летален изход. Поради това е необходимо внимателно проследяване на размера на слезката (напр. клиничен преглед, ултразвук). Трябва да се обмисли диагноза руптура на слезката при донори и/или пациенти, които съобщават за болка в лявата горна част на корема или горната част на рамото. При намаляване на дозата на филграстим е наблюдавано забавяне или спиране на прогресията на увеличението на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3% от пациентите е била необходима спленектомия.

Злокачествен клетъчен растеж

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор може да засили растежа на миелоидни клетки *in vitro*, като подобни ефекти могат да бъдат наблюдавани и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или с хронична миелогенна левкемия не са установени. При тези заболявания, употребата на филграстим не е показана. Особено внимание трябва да се отдели на диференциалната диагноза между бластна трансформация на хронична миелоидна левкемия

и остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

С оглед на ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична AML (остра миелоидна левкемия), филграстим трябва да се прилага внимателно. Безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с новооткрита AML на възраст < 55 години с добра цитогенетика (t(8;21), t(15;17) и inv(16)) не са установени.

Тромбоцитопения

При пациенти, които получават филграстим, се съобщава за тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно, особено в първите няколко седмици от терапията с филграстим. При пациенти с тежка, хронична неутропения, които развият тромбоцитопения (брой на тромбоцитите < $100 \times 10^9/l$), е необходимо да се обмисли временно прекъсване или намаляване на дозата на филграстим.

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите с онкологично заболяване, получаващи филграстим в дози над 0,3 MU/kg/ден ($3 \mu g/kg/ден$) е установен брой на левкоцитите, равен на или по-голям от $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани реакции, пряко свързани с тази степен на левкоцитоза. Въпреки това, поради потенциалния риск, свързан с тежка левкоцитоза, по време на лечението с филграстим трябва редовно да се проследява броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надвиши $50 \times 10^9/l$ след очаквания надир, трябва веднага да се прекрати употребата на филграстим. При приложение на филграстим за мобилизация на РВРС, филграстим трябва да бъде спрял или дозата да бъде намалена, ако броят на левкоцитите се повиши до $> 70 \times 10^9/l$.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Честотата на образуване на антитела срещу филграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент обаче те не са свързани с неутрализираща активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Получените симптоми включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр. С-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

Специални предупреждения и предпазни мерки, свързани със съпътстващи заболявания

Специални предпазни мерки при носителство на признака на сърповидни клетки и при сърповидноклетъчна болест

Съобщава се за сърповидноклетъчни кризи, в някои случаи с летален изход, при употребата на филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или със сърповидноклетъчна болест. Необходимо е повишено внимание от страна на лекарите, когато предписват филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или със сърповидноклетъчна болест.

Остеопороза

Може да е показано проследяване на костната плътност при пациенти с подлежаща остеопороза, които са подложени на непрекъсната терапия с филграстим за повече от 6 месеца.

Специални предпазни мерки при пациенти с онкологично заболяване

Филграстим не трябва да се използва за увеличаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над стандартните дозови режими.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Необходимо е специално внимание при лечението на пациенти с химиотерапия с високи дози, тъй като не е установено подобряване на крайния противотуморен ефект, а увеличаването на дозата на химиотерапевтичните средства може да доведе до увеличаване на токсичността, включително сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични ефекти (моля, направете справка с кратката характеристика на използваните химиотерапевтични средства).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Самостоятелното лечение с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, причинени от миелосупресивна химиотерапия. Поради възможността за получаване на химиотерапия с по-високи дози (напр. най-високите дози по предписаната схема), пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Изисква се специално внимание при приложение на едно химиотерапевтично средство или комбинация от химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Приложението на мобилизирани чрез филграстим РВРС показва намаляване на тежестта и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб

В посмаркетингово обсервационно проучване миелодиспластичен синдром (MDS) и остра миелоидна левкемия (AML) се свързват с употребата на пегфилграстим, алтернативен G-CSF лекарствен продукт, в комбинация с химиотерапия и/или лъчетерапия при пациенти с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб. Не е наблюдавана подобна връзка между филграстим и MDS/AML. Въпреки това пациентите с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на MDS/AML.

Други специални предупреждения

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прекурсори. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на неутрофилния брой. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, третирани с екстензивна лъчетерапия или химиотерапия или тези с туморни инфилтрати на костния мозък).

Васкуларни нарушения, включително венооклузивна болест и нарушение на обема на телесните течности, са съобщавани спорадично при пациенти, подложени на високи дози химиотерапия, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и смъртни случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точки 4.8 и 5.1).

Увеличената хемопоетична активност на костния мозък вследствие на терапията с растежен фактор е свързана с преходни необичайни находки при сканиране на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретиране на резултати от образни изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизация

Липсват рандомизирани проспективни сравнения на двата метода, препоръчани за мобилизация (филграстим самостоятелно или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия), в рамките на една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните изследвания на CD34⁺ клетките показват, че е трудно директно сравнение между различните изпитвания. По тази причина е трудно да се препоръча оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се съобрази с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Предшестваща експозиция на цитотоксични средства

Пациенти, които са били подложени на много продължителна предшестваща миелосупресивна терапия, може да не покажат достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителното минимално добито количество ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg) или ускоряване на възстановяването на тромбоцитите до същата степен.

Някои цитотоксични средства проявяват определена токсичност към хемопоетичния прогениторен пул и могат да повлияят неблагоприятно прогениторната мобилизация. Вещества като мелфалан, кармустин (BCNU) и карботлатин, прилагани продължително преди опитите за прогениторна мобилизация, могат да намалят количеството добити прогениторни клетки. Все пак е доказано, че приложението на мелфалан, карбоплатин или BCNU заедно с филграстим е ефективно за прогениторна мобилизация. Когато е предвидена трансплантация на РВРС е препоръчително в началото на лечението на пациента да се планира процедура по мобилизация на стволови клетки. Трябва да се обърне особено внимание на броя на мобилизираните прогениторни клетки при тези пациенти, преди приложение на химиотерапия с високи дози. Ако добитите количества, измерени по посочените по-горе критерии, са недостатъчни, трябва да се обсъдят алтернативни форми на лечение, неизискващи подкрепа чрез прогениторни клетки.

Оценка на количеството добити прогениторни клетки

При оценка на броя прогениторни клетки, добити от пациенти, лекувани с филграстим, е необходимо да се отдели специално внимание на метода за количествено определяне. Резултатите за броя на CD34⁺ клетките, получени чрез поточна цитометрия, варират в зависимост от точността на използвания метод и препоръките за брой, базирани на изпитвания в други лаборатории, и трябва да бъдат внимателно интерпретирани.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и степента на възстановяване на тромбоцитите след химиотерапия с високи дози показва сложна, но постоянна връзка.

Препоръките за минимално добитите количества $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg са базирани на публикуван опит, водещ до адекватно хематологично възстановяване. Добивът на количество над посоченото изглежда е свързан с по-бързо възстановяване, а този под посоченото, с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизацията на РВРС няма директна клинична полза за здрави донори и трябва да се обмисля само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на PBPC трябва да се обмисля само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като трябва да се отдели специално внимание на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания.

Безопасността и ефикасността на филграстим не са оценени при здрави донори на възраст < 16 години или > 60 години.

При 35% от проучените участници се наблюдава преходна тромбоцитопения (тромбоцити < $100 \times 10^9/l$) след приложение на филграстим и левкофереза. Между тях е съобщено за два случая с брой на тромбоцитите < $50 \times 10^9/l$, отдадено на левкоферезата.

Ако се налага повече от една левкофереза, преди левкоферезата трябва да се отдели специално внимание на донорите с брой на тромбоцитите < $100 \times 10^9/l$; по принцип, при брой тромбоцити < $75 \times 10^9/l$ не трябва да се извършва афереза.

Левкоферезата не трябва да се извършва при донори, които приемат антикоагуланти и които имат нарушения в хемостазата.

Донори, които получават G-CSF за мобилизация на PBPC, трябва да бъдат наблюдавани докато хематологичните показатели се възстановят до нормата.

Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни PBPC, мобилизирани с филграстим

Настоящите данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенната PBPC присадка и реципиента са свързани с повишаване на риска от сериозна и хронична GvHD в сравнение с костномозъчна трансплантация.

Специални предупреждения при пациенти с SCN

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка конгенитална неутропения, при които се развива левкемия или има данни за еволюция на левкемията.

Брой на кръвните клетки

Могат да възникнат други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно увеличаване на миелоидните прогениторни клетки, които изискват внимателно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или в миелодиспластичен синдром

Специално внимание трябва да се обърне при диагностицирането на случаи на SCN, за да се разграничат от други хемопоеични нарушения, като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечение трябва да се направи пълна кръвна картина с диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

В хода на клиничните изпитвания при пациенти с SCN, лекувани с филграстим, е установена ниска честота (приблизително 3%) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това наблюдение е направено само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемиите са обичайни усложнения на заболяването и връзката им с лечението с филграстим е несигурна. При подгрупа пациенти, приблизително 12%, които са имали нормални цитогенетични оценки на изходно ниво, по-късно при рутинни повторни изследвания са установени аномалии, включително монозомия 7. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациенти с SCN води до предразположение към цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се извършването на редовно морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да бъдат изключени други причини за транзиторна неутропения, като вирусни инфекции.

Често се наблюдава хематурия, а при малък брой пациенти е установена протеинурия. За проследяване на тези събития е необходимо да се извършва редовен анализ на урината.

Безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения не са установени.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

Брой на кръвните клетки

Абсолютният брой на неутрофилите (ANC) трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти могат да отговорят много бързо и със значително увеличаване на броя на неутрофилите на началната доза филграстим. Препоръчва се ежедневно измерване на ANC през първите 2-3 дни от приложението на филграстим. След това се препоръчва измерване на ANC поне два пъти седмично за първите две седмици, след това един път седмично или един път на две седмици по време на поддържащата терапия. По време на периодичното приложение на 30 MU (300 µg)/ден филграстим може да се наблюдават значителни флукуации в ANC на пациента във времето. За да се определи най-ниската стойност или надирът на ANC на пациента, препоръчва се да се вземат кръвни проби за измерване на ANC непосредствено преди всяко планирано приложение на филграстим.

Риск, свързан с повишени дози на миелосупресивни лекарствени продукти

Самостоятелното лечение с филграстим не изключва тромбоцитопения и анемия, причинени от миелосупресивни лекарствени продукти. Поради възможността за получаване на по-високи дози или по-голям брой от тези лекарствени продукти при лечение с филграстим, пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от развитие на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и онкологични заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на инфилтрация на костния мозък вследствие на опортюнистични инфекции, като инфекция с *Mycobacterium avium* комплекс или злокачествени заболявания, като лимфом. При пациенти с известна костномозъчна инфилтрация, причинена от инфекции или злокачествено заболяване, трябва да се обмисли подходящо лечение на основното заболяване в допълнение към приложението на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропения, която се дължи на костномозъчна инфилтрация вследствие на инфекция или злокачествено заболяване, не са добре установени.

Помощни вещества

Сорбитол (E420)

Zefytlі съдържа сорбитол (E420). На пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (HFI) не трябва да се дава това лекарство, освен ако не е категорично необходимо.

Бebetата и деца (под 2-годишна възраст) все още може да не са диагностицирани с наследствена непоносимост към фруктоза (HFI). Лекарствата (съдържащи сорбитол/фруктоза), прилагани интравенозно, могат да бъдат животозастрашаващи и трябва да са противопоказани при тази популация, освен ако няма непреодолима клинична нужда и не са налични алтернативи.

Ето защо, преди получаване на лекарствения продукт, трябва да се снее подробна анамнеза на

всеки пациент с оглед на симптомите на наследствена непоносимост към фруктоза.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol (23 mg) натрий на една предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Полисорбат 80 (E433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивно цитотоксично химиотерапевтично средство, не са категорично установени. С оглед на чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия приложението на филграстим не се препоръчва през периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-флуороурацил, показват възможна екзацербация на тежестта на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хемопоетични растежни фактори и цитокини не са проучени в клинични изпитвания.

Тъй като литият спомага за освобождаването на неутрофили, съществува вероятност от потенциращ ефект върху филграстим. Няма данни, че такова взаимодействие е вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Повишена честота на загуба на ембриони е наблюдавана при зайци при експозиции, надвишаващи многократно клиничната експозиция, и при наличие на токсичност за майката (вж. точка 5.3). Има съобщения в литературата за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени.

Филграстим не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/да не се започва лечението с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

Фертилитет

Филграстим не повлиява репродуктивната способност или фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Филграстим може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на филграстим може да се появи замаяност (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които може да се развият по време на лечението с филграстим, включват: анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и ARDS), синдром на нарушена капилярна пропускливост, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация в миелодиспластичен синдром или левкемия при пациенти с SCN, GvHD при пациенти, получаващи алогенна трансплантация на костен мозък или периферни кръвни прогениторни клетки, и сърповидноклетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчна болест.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са повишена температура, мускулно-скелетна болка (която включва костна болка, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в гърдите, болка във врата), анемия, повръщане и гадене. В клинични проучвания при пациенти с онкологично заболяване мускулно-скелетната болка е лека до умерена при 10% от пациентите и тежка при 3% от пациентите.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Данните в таблицата по-долу описват нежелани реакции, докладвани от клинични проучвания или спонтанни съобщения. При групирането по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Списък на нежеланите реакции

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Инфекции и инфестации		Сепсис Бронхит Инфекции на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия ^д	Спленомегалия ^а Понижен хемоглобин ^д	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповид- ноклетъчна анемия с криза Екстрамедуларна хемопоеза
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност Свръхчувствителност към лекарства ^а Реакция на присадката срещу приемателя ^б	Анафилактична реакция

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит ^д Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	Хиперурикемия Повишена пикочна киселина в кръвта	Понижена кръвна захар Псевдоподагра ^а (хондрокалциноза/ пирофосфатна артропатия) Нарушения в обемана течностите
Психични нарушения		Безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие ^а	Замаяност Хипестезия Парестезия		
Съдови нарушения		Хипертония Хипотония	Венооклузивна болест ^г	Синдром на нарушена капилярна пропус- кливост ^а Аортит
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза Диспнея Кашлица ^а Орофарингеална болка ^{а,д} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^а Дихателна недостатъчност ^а Белодробен оток ^а Белодробен кръвоизлив Интерстициална белодробна болест ^а Белодробна инфилтрация ^а Хипоксия	
Стомашно- чревни нарушения	Диария ^{а, д} Повръщане ^{а,д} Гадене ^а	Болка в устата Запек ^д		
Хепатобилиар нинарушения		Хепатомегалия Повишена алкалнафосфатаза в кръвта	Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена гама- глутамил трансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^а	Обрив ^а Еритем	Макулопапулозен обрив	Кожен васкулит ^а Синдром на Sweets (остра фебрилна неутрофилна дерматоза)
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат атъкан	Мускулно- скелетна болка ^в	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Гломерулонефрит Променена урина

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^а Възпаление на лигавиците ^а Пирексия	Гръдна болка ^а Болка ^а Астения ^а Неразположение ^д Периферен оток ^д	Реакция на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с трансфузията ^д		

^а Вижте раздел Описание на избрани нежелани реакции

^б Има данни за GvHD и смъртни случаи при пациенти след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. раздел Описание на избрани нежелани реакции)

^в Включва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в областта на гърдите, болка в шията

^г При постмаркетингови условия са наблюдавани случаи при пациенти, подлагани на трансплантация на костен мозък или мобилизация на РВРС.

^д Нежелани събития с по-висока честота при пациенти на филграстим, в сравнение с плацебо, и свързани с последиците от подлежащото злокачествено заболяване или цитотоксична химиотерапия

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност

В клинични проучвания и постмаркетинговия опит са съобщени реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония, проявяващи се при началното или последващото лечение. Като цяло съобщенията са по-чести след интравенозно приложение. В някои случаи симптомите се появяват отново след повторно приложение, което предполага причинно-следствена връзка. Употребата на филграстим трябва да бъде преустановена окончателно при пациенти със сериозна алергична реакция.

Белодробни нежелани събития

В клинични проучвания и постмаркетингови условия са съобщени случаи на нежелани реакции, свързани с белите дробове, включващи интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, в някои случаи водещи до белодробна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които може да имат летален изход (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

Съобщени са случаи на спленомегалия и руптура на слезката след приложение на филграстим. Някои случаи на руптура на слезката са имали летален изход (вж. точка 4.4).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщени са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост при употреба на гранулоцит-колониостимулиращ фактор. Те обикновено настъпват при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, със сепсис, приемащи няколко лекарства за химиотерапия или подложени на афереза (вж. точка 4.4).

Кожен васкулит

Съобщава се за кожен васкулит при пациенти, лекувани с филграстим. Механизмът на васкулита при пациенти, получаващи филграстим, не е известен. При дългосрочна употреба кожен васкулит се наблюдава при 2% от пациентите с SCN.

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) се наблюдава при 41% от здравите донори, а преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след приложение на филграстим и левкофереза се наблюдава при 35% от донорите (вж. точка 4.4).

Синдром на Sweet

Съобщава се за случаи на синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) при пациенти, лекувани с филграстим.

Псевдоподагра (хондрокалциноза/пирофосфатна артропатия)

Псевдоподагра (хондрокалциноза/пирофосфатна артропатия) е съобщена при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с филграстим.

GvHD

Има съобщения за GvHD и случаи с летален изход при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Данните от клинични проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия, което предполага, че няма разлики във фармакокинетиката на филграстим, свързани с възрастта. Единственото постоянно съобщавано нежелано събитие е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при възрастни.

Няма достатъчно данни за допълнително оценяване на употребата на филграстим при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Гериатрична употреба

Не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността при пациенти на възраст над 65 години в сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, и клиничният опит не показва различия в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти.

Няма достатъчно данни за оценка на употребата на филграстим при гериатрични пациенти за други одобрени показания на филграстим.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са съобщени при педиатрични пациенти с SCN, подложени на продължително лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Ефектите от предозиране на филграстим не са известни. Преустановяването на терапията с филграстим обикновено води до 50% намаляване на броя на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, колониостимулиращи фактори, АТС код: L03AA02

Zefylti е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира образуването и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. r-metHuG-CSF (филграстим) предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с SCN филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестващо лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Изследванията на хемотропичната и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, приложението на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Приложението на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хемопоеичните стволови клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване, оценяващо употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва повишаване на риска за GvHD, свързана с лечението смъртност (СЛС) и смъртност при приложение на G-CSF. При едно отделно ретроспективно международно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии не е бил установен ефект по отношение на риска за GvHD, СЛС и

смъртност. Метаанализ на проучванията при алогенна трансплантация, включващ резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и едно проучване случай-контрола, не установява ефект по отношение на риска за остра GvHD, хронична GvHD или ранна свързана с лечението смъртност.

Таблица 3: Относителен риск (95% ДИ) за GvHD и СЛС след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация

Относителен риск (95% ДИ) за GvHD и СЛС след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Публикация	Период на проучването	N	Остра GvHD степен II-IV	Хронична GvHD	СЛС
Метаанализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Анализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация през този период; при някои проучвания е използван GM-CSF (гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор)

^b Анализът обхваща пациенти, получаващи костномозъчна трансплантация през този период

Употреба на филграстим за мобилизиране на ВВРС при здрави донори преди алогенна трансплантация на ВВРС

При здрави донори прилагането на доза от 10 µg/kg/ден подкожно в продължение на 4-5 последователни дни позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg телесно тегло от реципиента при повечето донори след две левкаферези.

Приложението на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво нарастване на абсолютния брой неутрофили в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Приложението на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили и позволява приложение на антивирусна и/или друга миелосупресивна терапия по схема. Не съществуват доказателства за това, че пациентите, лекувани с филграстим, показват ускорена HIV репликация.

Както при другите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Установено е, че както при венозно, така и при подкожно приложение клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи порядък. Елиминационният полуживот на филграстим в серума е около 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg. Непрекъсната инфузия на филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарствения продукт и показва сравним полуживот. Съществува положителна линейна корелация между дозата, прилагана интравенозно или подкожно, и серумната концентрация на филграстим. След подкожно приложение на препоръчителните дози серумните концентрации имат стойности над 10 ng/ml в продължение на 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Филграстим е проучван за токсичност при многократно приложение в проучвания с продължителност до 1 година, които показват промени, дължащи се на очакваните фармакологични действия, включително повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия на костния мозък, екстремедуларна гранулопоеза и уголемяване на слезката. Всички тези промени са претърпели обратно развитие след прекратяване на лечението.

Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучени при плъхове и зайци. Филграстим, приложен интравенозно ($80 \mu\text{g/kg/ден}$) на зайци по време на периода на органогенеза е бил токсичен за майката и са наблюдавани повишена честота на спонтанни аборт, постимплантационни загуби и намален среден брой на живите малки и намалено средно тегло на плода.

Въз основа на съобщените данни за друг продукт, съдържащ филграстим, подобен на референтния продукт, сравними находки плюс увеличение на малформациите на плода са наблюдавани при $100 \mu\text{g/kg/дневно}$, токсична за майката доза, съответстваща на системна експозиция приблизително 50-90 пъти експозицията, наблюдавана при пациенти, лекувани с клиничната доза $5 \mu\text{g/kg/ден}$. Нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции на ембриофетална токсичност при това проучване, е $10 \mu\text{g/kg/ден}$, което отговаря на системна експозиция, приблизително 3-5 пъти експозицията, наблюдавана при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не е наблюдавана токсичност за майката или фетуса при дози до $575 \mu\text{g/kg/ден}$. Поколенията на плъхове, получавали филграстим по време на перинаталния период и периода на лактация, показва забавено оформяне на външните полови белези и забавяне на растежа ($\geq 20 \mu\text{g/kg/ден}$), и леко понижена честота на преживяемост ($100 \mu\text{g/kg/ден}$).

Не са наблюдавани ефекти на филграстим върху фертилитета при мъжки и женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции
Азот

6.2 Несъвместимости

Zefylti не трябва да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Разреденият филграстим може да се адсорбира върху стъклени или пластмасови материали, освен ако е разреден с разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) (вж. точка 6.6).

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор при употреба за

период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2 °C до 8 °C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не повече от 25 °C) за еднократен период до 72 часа. В края на този период продуктът не трябва да се връща обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана и градуирана от 0,1 ml до 1 ml (големи деления по 0,1 ml и малки деления по 0,025 ml до 1 ml).

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Zefylti се предлага в единични опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка или 5 предварително напълнени спринцовки, със или без предпазител на иглата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба разтворът трябва да прегледа визуално. Да се използват само бистри разтвори без частици.

Zefylti не съдържа консерванти. С оглед на евентуален риск от микробно замърсяване, предварително напълнените спринцовки Zefylti са само за еднократна употреба.

Разреждане преди приложение (по избор)

Ако е необходимо, Zefylti може да се разреди в 5% глюкоза.

Разреждане до крайна концентрация < 0,2 MU/ml (2 µg/ml) не се препоръчва при никакви обстоятелства.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MU/ml (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml.

Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml човешки албумин 200 mg/ml (20%) разтвор по Европейската фармакопея.

Когато се разрежда в 5% разтвор на глюкоза, Zefylti е съвместим със стъкло и полипропилен.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител

Предпазителът служи да покрие иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от

убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителът ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител

Предварително напълнената спринцовка без предпазител на иглата трябва да се прилага под лекарски контрол.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1899/001
EU/1/24/1899/002
EU/1/24/1899/003
EU/1/24/1899/004
EU/1/24/1899/005
EU/1/24/1899/006
EU/1/24/1899/007
EU/1/24/1899/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 February 2025

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, Sangareddy District,
Telangana, Hyderabad - 502329,
Индия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

APL Swift Services Malta Ltd. HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Малта

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zefylti 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 30 MU филграстим (0,6 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев ацетат, полисорбат 80 (E433), сорбитол (E420), азот и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
5 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата.
1 предварително напълнена спринцовка без предпазител на иглата.
5 предварително напълнени спринцовки без предпазител на иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение
Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Sakovice,
19600, Prague,
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1899/001
EU/1/24/1899/002
EU/1/24/1899/003
EU/1/24/1899/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zefylti 30 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА С ПРЕДПАЗИТЕЛ НА ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zefylti 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим
s.c или i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zefylti 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 48 MU филграстим (0,96 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев ацетат, полисорбат 80 (E433), сорбитол (E420), азот и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
5 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата.
1 предварително напълнена спринцовка без предпазител на иглата.
5 предварително напълнени спринцовки без предпазител на иглата.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение
Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Sakovice,
19600 Prague
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1899/005
EU/1/24/1899/006
EU/1/24/1899/007
EU/1/24/1899/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zefylti 48 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА С ПРЕДПАЗИТЕЛ НА ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zefylti 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим
s.c или i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Zefylti 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Zefylti 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

филграстим (filgrastim)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zefylti и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zefylti
3. Как да използвате Zefylti
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zefylti
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zefylti и за какво се използва

Zefylti е растежен фактор за белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към група лекарства, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които се произвеждат естествено в организма, но те могат и да се създават изкуствено с помощта на биотехнологията за употреба като лекарство. Zefylti действа, като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

Намаление на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да възникне поради различни причини, при което способността на организма да се бори с инфекцията намалява. Zefylti стимулира костния мозък да произвежда бързо нови бели кръвни клетки.

Zefylti може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия за подпомагане предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след трансплантация на костен мозък за предотвратяването на инфекции;
- преди химиотерапия с високи дози с цел стимулиране на производството на повече стволови клетки от костния мозък, които могат да бъдат събрани и върнати обратно след лечението. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. Стволовите клетки ще бъдат върнати след това в костния мозък, за да произведат нови кръвни клетки;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения за предотвратяване на инфекции;
- при пациенти с напреднала ХИВ инфекция, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zefylti

Не използвайте Zefylti

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Zefylti.

Трябва да кажете на Вашия лекар преди започване на лечението, ако имате:

- сърповидноклетъчна анемия, тъй като това лекарство може да причини сърповидноклетъчна криза;
- остеопороза (костно заболяване).

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар по време на лечението с Zefylti, ако:

- внезапно развиете признаци на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, оток на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като те могат да бъдат признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност).
- установите подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че уринирате по-малко от обичайното (гломерулонефрит).
- почувствате болка в горната лява част на корема, болка отляво под ребрата или в горната част на рамото (това може да са симптоми на увеличена слезка (спленомегалия) или възможна спукване на слезката).
- забележите необичайно кървене или синини (това може да са симптоми на намаляване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения), с намалена способност за съсирване на кръвта)

Рядко се съобщава за възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръв от сърцето към тялото) при пациенти с рак и здрави донори. Симптомите могат да включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на отговор към филграстим

Ако получите загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговора при лечение с филграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират действието на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава внимателно, вижте точка 4 от листовката.

Ако сте пациент с тежка хронична неутропения, може да сте изложени на риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром). Трябва да разговаряте с Вашия лекар относно рисковете да развиете злокачествени заболявания на кръвта и какви изследвания трябва да бъдат направени. Ако развиете или има вероятност да развиете злокачествени заболявания на кръвта, не трябва да използвате Zefylti, освен ако не получите указания за това от Вашия лекар.

Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират белите кръвни клетки

Zefylti е представител на група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Медицинският специалист, който се грижи за Вас, трябва винаги да записва точното лекарство, който използвате.

Други лекарства и Zefylti

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

Zefylti не е проучван при бременни жени или жени, които кърмят.

Zefylti не се препоръчва по време на бременност.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите
- смятате, че може да сте бременна или
- планирате бременност.

Ако забременеете по време на лечение с Zefylti, моля, уведомете лекаря си. Ако използвате Zefylti, трябва да спрете да кърмите, освен ако лекарят Ви не Ви посъветва друго.

Шофиране и работа с машини

Zefylti може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да видите как се чувствате, след като сте използвали това лекарство и преди шофиране или работа с машини.

Zefylti съдържа натрий

Това лекарство съдържа по малко от 1 mmol (23 mg) натрий на една предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Zefylti съдържа полисорбат 80 (E433)

Това лекарство съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Кажете на Вашия лекар, ако имате някакви известни алергии

Zefylti съдържа сорбитол (E420)

Това лекарство съдържа 50 mg сорбитол (E420) във всеки ml.

Сорбитолът (E420) е източник на фруктоза. Ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза не могат да разграждат фруктозата, която се съдържа в това лекарство, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на корема, коремни спазми или диария.

3. Как да използвате Zefylti

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как се прилага Zefylti и какво количество трябва да получавам?

Zefylti обикновено се прилага като ежедневна инжекция в подкожната тъкан (наричана подкожна инжекция). Той може да се прилага и като ежедневна бавна инжекция във вената (наричана интравенозна инфузия). Обичайната доза варира в зависимост от заболяването и теглото Ви. Вашият лекар ще Ви каже какво количество Zefylti трябва да получавате.

Пациенти с трансплантация на костен мозък след химиотерапия:

Обикновено първата доза Zefylti ще Ви бъде приложена най-малко 24 часа след химиотерапията и най-малко 24 часа след като сте били подложени на костномозъчна трансплантация.

Вие или хората, които се грижат за Вас, може да бъдете обучени как да прилагате подкожните инжекции, за да можете да продължите лечението си в домашни условия. Не трябва обаче да се опитвате да извършвате това, преди първо да сте подходящо обучени от Вашия медицински специалист.

Колко дълго трябва да приемам Zefylti?

Трябва да приемате Zefylti, докато броят на белите Ви кръвни клетки се нормализира. Ще бъдат извършвани редовни кръвни изследвания за проследяване на броя на белите кръвни клетки в организма Ви. Лекарят Ви ще Ви каже колко дълго трябва да приемате Zefylti.

Употреба при деца

Zefylti се използва при лечение на деца, които са подложени на химиотерапия или страдат от изключително нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения). Дозата при деца, подложени на химиотерапия, е същата като при възрастни.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Zefylti

Не увеличавайте дозата, която Вашият лекар Ви е предписал. Ако смятате, че сте инжектирали повече от необходимата доза, трябва да се свържете с Вашия лекар възможно най-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Zefylti

Ако сте пропуснали инжекция или сте инжектирали твърде малко, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар по време на лечението:

- ако получите алергична реакция, включително слабост, спадане на кръвното налягане, затруднено дишане, подуване на лицето (анафалаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и задух (диспнея).
- ако имате кашлица, повишена температура и задух (диспнея), тъй като това може да е признак за остър респираторен дистрес синдром.
- ако имате увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). Увреждане на бъбреците е

наблюдавано при пациенти, приемали филграстим. Обадете се веднага на Вашия лекар, ако получите подпухналост на лицето или глезените, кръв или кафяво оцветяване на урината или ако забележите, че уринирате по-малко от обичайното.

- ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:
 - подуване или подпухналост, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота и общо чувство на умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо.

Това може да са симптоми на състояние, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и изисква спешна медицинска помощ.

- ако имате комбинация от следните симптоми:
 - повишена температура или студени тръпки, или силно усещане за студ, повишена сърдечна честота, обърканост или дезориентация, задух, много силна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа.

Това може да са симптоми на заболяване, наречено „сепсис“ (наречено също „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор, засягащ целия организъм, което може да е животозастрашаващо и изисква спешна медицинска помощ.

- ако почувствате болка в горната лява част на корема, болка отляво под ребрата или в горната част на рамото, тъй като може да има проблем със слезката Ви (увеличение на слезката (спленомегалия) или спукване (руптура) на слезката).
- ако се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Възможно е Вашият лекар редовно да изследва урината Ви, ако получите тази нежелана реакция или ако в урината Ви бъде установено наличие на протеин (протеинурия).

Честа нежелана реакция от приложението на филграстим е болката в мускулите или костите (мускулно-скелетна болка), която може да се облекчи с приемането на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костен мозък, може да се прояви реакция на присадката срещу приемателя. Това е реакция на присадените клетки срещу пациента, на който се присадени. Признаците и симптомите включват обрив по дланите на ръцете или стъпалата на краката и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, влагалището и ставите.

При здрави донори на стволови клетки може да се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите. Това понижаване на тромбоцитите намалява способността на кръвта Ви да се съсирва (тромбоцитопения). Вашият лекар ще следи за тях.

Много чести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- главоболие
- диария
- повръщане
- гадене
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- отпадналост (умора)
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавиците)
- повишена температура (пирексия)

Чести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- възпаление на белите дробове (бронхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит

- безсъние (инсомния)
- замаяност
- намалена чувствителност, особено на кожата (хипестезия)
- мравучкане или изтръпване на ръцете и стъпалата (парестезия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кървене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- увеличение на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритем)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дизурия)
- болка в гърдите
- болка
- обща слабост (астения)
- общо неразположение
- подуване на ръцете и стъпалата (периферен оток)
- повишение на определени ензими в кръвта
- промени в биохимичните показатели на кръвта
- реакция, свързана с преливането

Нечести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантирания костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високи нива на пикочна киселина в кръвта, което може да предизвика подагра (хиперурекемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките чернодробни вени (венооклузивна болест)
- белите дробове не функционират както трябва, което причинява задух (дихателна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен едем)
- възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест)
- необичайни промени при рентгенова снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кървене от белите дробове (белодробен кръвоизлив)
- недостатъчно усвояване на кислорода в белите дробове (хипоксия)
- надигнат кожен обрив (макулопапулозен обрив)
- заболяване, което намалява плътността на костите, прави ги по-слаби, по-крехки и податливи на счупване (остеопороза)
- реакция на мястото на инжектиране

Редки нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- силна болка в костите, гърдите, червата и ставите (сърповидноклетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна на начина по който Вашият организъм регулира телесните течности, което може да доведе до подпухване (дисбаланс на обема на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)

- тъмновиолетово оцветени, надигнати, болезнени рани по крайниците, а понякога и по лицето и шията, с повишена температура (синдром на Sweet)
- влошаване на ревматоиден артрит
- необичайна промяна в урината
- намалена костна плътност
- възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2
- образуване на кръвни клетки извън костния мозък (екстрамедуларна хемопоеза).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете своя лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zefylti

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" и върху предварително напълнената спринцовка след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C) Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не повече от 25 °C) за еднократен период до 72 часа. В края на този период продуктът не трябва да се връща обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или има видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за битови отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zefylti

- Zefylti 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (MU), 300 µg филграстим в 0,5 ml (което отговаря на 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (MU), 480 µg филграстим в 0,5 ml (което отговаря на 0,96 mg/ml).
- Другите съставки са натриев ацетат, сорбитол (E420), полисорбат 20 и вода за инжекции. Вижте точка 2 „Zefylti съдържа сорбитол (E420), полисорбат 80 (E433) и натрий“.

Как изглежда Zefylti и какво съдържа опаковката

Zefylti е бистър, безцветен или бледожълтеникав инжекционен/инфузионен разтвор в стъклена предварително напълнена спринцовка с инжекционна игла (неръждаема стомана) с предпазител за иглата или без предпазител за иглата.

Zefylti се предлага в опаковки, съдържащи 1 и 5 предварително напълнени спринцовки (с предпазител за иглата или без предпазител за иглата).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague,
Чешка република

Производител

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Малта

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Česká republika

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Danmark

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

Eesti

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ελλάδα

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: +34 91 630 86 45

Lietuva

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Malta

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Nederland

Aurobindo Pharma B.V.
Phone: +31 35 542 99 33

Norge

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Österreich

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
Phone: +48 22 311 20 00

France

ARROW GENERIQUES

Phone: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Ireland**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Ísland**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Italia**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

Phone: +39 02 9639 2601

Κύπρος

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Latvija**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Portugal**

Generis Farmaceutica S. A

Phone: +351 21 4967120

România

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Slovenija**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Slovenská republika**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Suomi/Finland**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Sverige**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Дата на последно преразглеждане на листовката. 09/2025

Други източници на информация

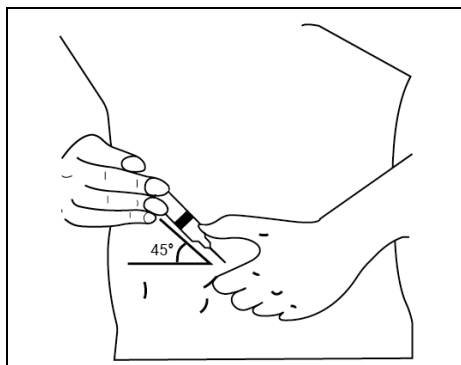
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : <http://www.ema.europa.eu>.

Указания за самостоятелно инжектиране

Този раздел съдържа информация как сами да си поставите инжекция Zefylti. **Важно е да не се опитвате да си направите самостоятелно инжекция, освен ако не сте специално обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.** Zefylti се предлага с предпазител на иглата и Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да го използвате. Ако не сте сигурни за това как да поставите инжекцията или имате други въпроси, моля, потърсете помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

1. Измийте ръцете си.
2. Извадете спринцовката от опаковката и махнете защитната капачка от иглата. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всяко деление отговаря на обем от 0,025 ml. Ако се налага само частично използване на спринцовка, преди инжектиране отстранете ненужната част от разтвора.
3. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (EXP). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец.

4. Проверете външния вид на Zefylti. Трябва да е бистра и безцветна течност. Ако е с променен цвят, мътен е или съдържа видими частици, не трябва да го използвате.
5. Почистете кожата на мястото на инжектиране като използвате тампон, напоен със спирт.
6. Захванете кожата с палеца и показалеца така, че да се образува кожна гънка.
7. Вкарайте иглата в кожната гънка с бързо, уверено движение.



8. Като държите кожата си притисната, натиснете буталото бавно и равномерно, докато бъде приложена цялата доза и буталото не може да бъде натиснато повече. Не отпускате натиска върху буталото.
9. След като инжектирате течността, извадете спринцовката от кожата си, като продължавате да натискате буталото и след това отпуснете кожата си.
10. Отпуснете буталото. Предпазителят на иглата бързо ще покрие иглата.
11. Изхвърлете неизползваните продукти или отпадъчните материали. Винаги използвайте една спринцовка само за една-единствена инжекция.

Посочената по-долу информация е предназначена за само за медицински специалисти

Преди употреба разтворът трябва да прегледа визуално. Да се използват само бистри разтвори без частици. Преди употреба проверете спринцовката и я използвайте само ако е неразделна и няма пукнатини или признаци на счупване, предпазителят на иглата е непокътнат и правилно фиксиран и иглата не е изложена/огъната.

Случайното излагане на минусови температури не влияе отрицателно на стабилността на Zefylti.

Спринцовките Zefylti са само за еднократна употреба.

Разреждане преди приложение (по избор)

При необходимост Zefylti може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). Zefylti не трябва да се разрежда с разтвори на натриев хлорид.

Разреждането до крайна концентрация $< 0,2$ MU/ml ($2 \mu\text{g/ml}$) не се препоръчва при никакви обстоятелства.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреждан до концентрации под $1,5$ MU/mL (15 mcg) на mL, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/mL .

Пример: В крайния инжекционен обем от 20 mL , обща доза филграстим под 30 MU (300 mcg) трябва да бъде прилагана с добавка на $0,2 \text{ mL}$ човешки албумин 200 mg/mL (20%) разтвор по Европейската фармакопея.

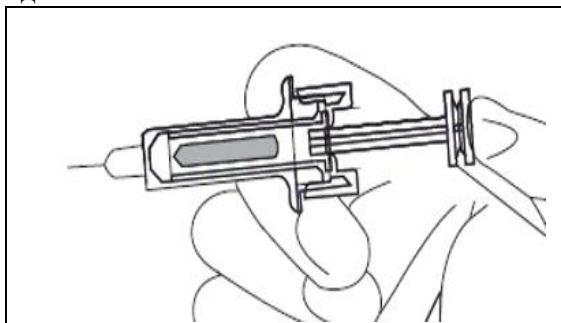
Когато се разрези в разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), филграстим е съвместим със стъкло и полипропилен.

След разреждане: Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор при употреба за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2 °C до 8 °C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

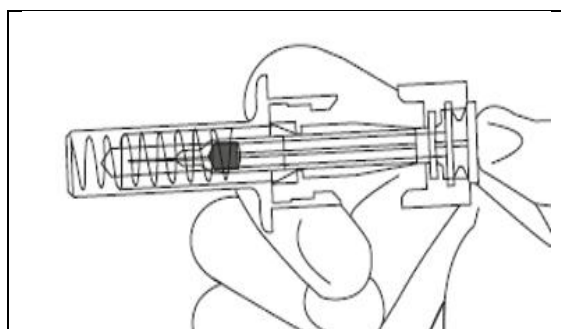
Използване на предварително напълнена спринцовка с пасивен предпазител на иглата UltraSafe

Предварително напълнена спринцовка има прикрепен предпазител на иглата UltraSafe за защита от нараняване от убождане с иглата. При работа с предварително напълнената спринцовка дръжте ръцете си зад иглата

1. Инжектирайте, като използвате техниката, описана по-горе.
2. Натиснете буталото, като държите пръстите си на местата за хващане, до прилагане на цялата доза. Пасивният предпазител за иглата **НЯМА** да се активира, освен ако не е приложена **ЦЯЛАТА** доза.



3. Отстранете спринцовката от кожата си, след това пуснете буталото и оставете иглата да се движи нагоре, докато цялата игла бъде защитена и се заключи на място.



Изхвърляне

Неизползван продукт или отпадъчни материали да се изхвърлят в съответствие с изискванията.