

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zefylti 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

Zefylti 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zefylti 30 MU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

Jeden ml roztoku obsahuje 60 milionů jednotek (MU) (odpovídá 600 mikrogramům [μg] filgrastimu*.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 MU (odpovídá 300 μg) filgrastimu v 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 MU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

Jeden ml roztoku obsahuje 96 milionů jednotek (MU) (odpovídá 960 mikrogramům [μg] filgrastimu*.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 48 MU (odpovídá 480 μg) filgrastimu v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*Filgrastim (rekombinantní methionylovaný humánní faktor stimulující kolonie granulocytů) je produkován v buňkách *Escherichia coli* technologií rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 (E 433) a 50 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý nebo mírně nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zefylti je určen ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukemie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní terapii následovanou transplantací kostní dřeně, u kterých se předpokládá zvýšené riziko prodloužené těžké neutropenie.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zefylti jsou obdobné jak u dospělých, tak i u dětí léčených

cytotoxickou chemoterapií.

Přípravek Zefylyti je indikován k mobilizaci kmenových (progenitorových) buněk z periferní krve (peripheral blood progenitor cells, PBPC).

Dlouhodobé podávání přípravku Zefylyti je indikováno ke zvýšení počtu neutrofilů a snížení výskytu a zkrácení doby trvání příhod souvisejících s infekcí u pacientů (dospělých nebo dětí) s těžkou vrozenou (kongenitální), cyklickou nebo idiopatickou neutropenií, kteří mají ANC (absolutní počet neutrofilů) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, a těžké nebo opakované infekce v anamnéze.

Přípravek Zefylyti je určen k léčbě přetrvávající neutropenie (ANC nižší nebo roven $1 \times 10^9/l$) u pacientů s pokročilou HIV infekcí, aby se snížilo riziko bakteriálních infekcí v případech, kdy nejsou vhodné jiné možnosti léčby neutropenie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba filgrastimem má probíhat pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou G-CSF, a s hematologickým centrem, a které má k dispozici nezbytné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferézy je nutné provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má adekvátní zkušenosti v této oblasti, a které umožňuje řádné monitorování hematopoetických kmenových (progenitorových) buněk.

Zavedená cytotoxická chemoterapie

Dávkování

Doporučené dávkování filgrastimu je 0,5 MU (5 μg)/kg/den. První dávka filgrastimu se smí podat nejdříve za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. V randomizovaných klinických hodnoceních byl přípravek podáván subkutánně v dávce 230 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ (4 až 8,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$).

Denní podávání filgrastimu má pokračovat až do překročení předpokládaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů (nadir) a do návratu počtu neutrofilů do normálního rozmezí. Předpokládá se, že po zavedené chemoterapii solidních nádorů, lymfomů a lymfoidní leukemie bude léčba potřebná ke splnění těchto kritérií trvat až 14 dní. Léčba po indukční a konsolidační terapii akutní myeloidní leukemie může být podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a časovém rozvrhu použité cytotoxické chemoterapie.

U pacientů, kteří jsou léčeni cytotoxickou chemoterapií, bývá pozorován typický přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1 až 2 dny po zahájení léčby filgrastimem. K dosažení trvalé odpovědi na léčbu však nesmí být podávání filgrastimu ukončeno před překročením předpokládaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů (nadir) a návratem počtu neutrofilů do normálního rozmezí. Předčasné ukončení léčby filgrastimem před dobou předpokládaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů se nedoporučuje.

Způsob podání

Filgrastim lze podávat denně jako subkutánní injekce, nebo denně jako intravenózní infuze naředěná 5% roztokem glukózy a podávaná po dobu 30 minut (viz bod 6.6). Ve většině případů se upřednostňuje subkutánní cesta podání. Studie jednorázového podání naznačuje, že intravenózní podání může zkrátit dobu trvání účinku. Klinický význam tohoto zjištění pro opakované podávání není znám. Volba cesty podání závisí na individuálních klinických okolnostech.

U pacientů léčených myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Dávkování

Doporučená úvodní dávka filgrastimu je 1 MU (10 μg)/kg/den. První dávka přípravku Zefylyti se smí

podat nejdříve za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii, a ne dříve než za 24 hodin od infuze kostní dřeně.

Jakmile byl překročen nejhlubší pokles počtu neutrofilů (nadir), má být denní dávka filgrastimu natitrována podle odpovědi neutrofilů, jak je uvedeno v následující tabulce:

Tabulka 1: denní dávka filgrastimu v závislosti na odpovědi neutrofilů

Počet neutrofilů	Úprava dávky přípravku Zefylyti
1 x 10 ⁹ /l po dobu 3 po sobě následujících dní	Snížit na 0,5 MU (5 µg)/kg/den
Poté, jestliže ANC zůstane > 1 x 10 ⁹ /l po dobu dalších 3 po sobě následujících dní	Ukončit léčbu filgrastimem
Jestliže ANC poklesne pod < 1 x 10 ⁹ /l v průběhu léčby, je nutné dávku přípravku Zefylyti navýšit podle výše uvedeného postupu	
ANC = absolutní počet neutrofilů	

Způsob podání

Filgrastim lze podávat ve formě 30minutové nebo 24hodinové intravenózní infuze nebo jako kontinuální 24hodinovou subkutánní infuzi. Přípravek Zefylyti je nutné naředit ve 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

K mobilizaci PBPC u pacientů léčených myelosupresivní nebo myeloablativní terapií následovanou autologní transplantací PBPC

Dávkování

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC v monoterapii je 1 MU (10 µg)/kg/den po dobu 5 až 7 po sobě následujících dní. Časový rozvrh leukaferézy: jedna nebo dvě leukaferézy provedené 5. a 6. den obvykle postačují. Za určitých okolností může být nezbytná ještě další leukaferéza. Dávkování filgrastimu je třeba dodržovat až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU (5 µg)/kg/den od prvního dne ukončení chemoterapie až do překročení předpokládaného nejhlubšího poklesu neutrofilů (nadir) a návratu počtu neutrofilů do normálního rozmezí. Leukaferéza má být provedena v době, kdy se ANC pohybuje v rozmezí od < 0,5 x 10⁹/l do > 5 x 10⁹/l. Pacientům, kteří nebyli léčeni extenzivní chemoterapií, často stačí jedna leukaferéza. Za jiných okolností je doporučována další leukaferéza.

Způsob podání

Filgrastim k mobilizaci PBPC, pokud se používá samostatně:

Filgrastim lze podávat formou 24hodinové subkutánní kontinuální infuze nebo subkutánní injekce. Pro infuze je nutné filgrastim naředit ve 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

Filgrastim k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii:

Filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

K mobilizaci PBPC u zdravých dárců před alogenní transplantací PBPC

Dávkování

Zdravým dárcům má být filgrastim podáván k mobilizaci PBPC v dávce 1 MU (10 µg)/kg/den po dobu 4 až 5 po sobě následujících dní. Leukaferéza má být zahájena 5. den a má pokračovat do 6. dne, pokud je to nutné k odběru 4 x 10⁶ CD34⁺ buněk/kg tělesné hmotnosti příjemce.

Způsob podání

Filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

U pacientů s těžkou chronickou neutropenií (SCN; *severe chronic neutropenia*)

Dávkování

Vrozená (kongenitální) neutropenie: Doporučená zahajovací dávka je 1,2 MU (12 µg)/kg/den v jedné dávce nebo rozděleně do více dávek.

Idiopatická nebo cyklická neutropenie: Doporučená zahajovací dávka je 0,5 MU (5 µg)/kg/den v jedné dávce nebo rozděleně do více dávek.

Úprava dávky: Filgrastim se podává denně subkutánní injekcí až do té doby, než je dosažen a udržen počet neutrofilů nad $1,5 \times 10^9/l$. Po dosažení odpovědi je třeba stanovit minimální účinnou dávku k udržení této hladiny. K udržení adekvátního počtu neutrofilů je zapotřebí dlouhodobé každodenní podávání přípravku. Po jednom až dvou týdnech léčby lze úvodní dávku zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na odpovědi pacienta. V dalším období může být dávka individuálně upravena každé 1-2 týdny, aby byl udržen průměrný počet neutrofilů v rozmezí $1,5 \times 10^9/l$ až $10 \times 10^9/l$. Při léčbě pacientů s těžkými infekcemi lze zvážit rychlejší zvyšování dávky. V klinických hodnoceních 97 % pacientů, u kterých byla zaznamenána odpověď, vykazovalo kompletní odpověď při dávkách $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$. Bezpečnost dlouhodobé léčby filgrastimem v dávce nad $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ u pacientů se SCN nebyla stanovena.

Způsob podání

Vrozená, idiopatická nebo cyklická neutropenie: filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

U pacientů s HIV infekcí

Dávkování

Dosažení reverze neutropenie:

Doporučená úvodní dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 µg)/kg/den titrovaná postupně do maximální dávky 0,4 MU (4 µg)/kg/den, dokud není dosažen a udržen normální počet neutrofilů (ANC $> 2 \times 10^9/l$). V klinických hodnoceních odpovídalo na tyto dávky více než 90 % pacientů a medián doby dosažení reverze neutropenie byl 2 dny.

U malého počtu pacientů (< 10 %) bylo nezbytné podávat dávky až do 1 MU (10 µg)/kg/den k dosažení reverze neutropenie.

Udržení normálního počtu neutrofilů:

Po dosažení reverze neutropenie je třeba stanovit minimální účinnou dávku nezbytnou k udržení normálního počtu neutrofilů. Doporučuje se úprava úvodní dávky na střídavé podávání dávky 30 MU (300 µg)/den. Může být zapotřebí dávku dále upravit podle pacientova ANC tak, aby byl udržen počet neutrofilů $> 2 \times 10^9/l$. Dávky 30 MU (300 µg)/den podávané v klinických hodnoceních po dobu 1 až 7 dní v týdnu byly nezbytné k udržení ANC $> 2 \times 10^9/l$, při mediánu frekvence 3 dávky za týden. Pro udržení ANC $> 2 \times 10^9/l$ může být zapotřebí dlouhodobé podávání přípravku.

Způsob podání

Reverze neutropenie nebo udržení normálního počtu neutrofilů: filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

Starší pacienti

Klinických hodnocení s filgrastimem se sice zúčastnil malý počet starších pacientů, ale pro tuto skupinu pacientů nebylo provedeno žádné zvláštní klinické hodnocení a nelze tedy učinit žádná specifická doporučení pro dávkování.

Porucha funkce ledvin

Ve studiích s filgrastimem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater byl farmakokinetický a farmakodynamický profil filgrastimu podobný jako u zdravých jedinců. V těchto případech není zapotřebí upravovat dávku přípravku.

Použití u pediatrických pacientů se SCN a nádorovým onemocněním

Celkem 65 % pacientů hodnocených v programu SCN bylo mladších 18 let. Účinnost léčby pro tuto věkovou skupinu, do které byla zahrnuta většina pacientů s vrozenou (kongenitální) neutropenií, byla zřejmá. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v bezpečnostních profilech pediatrických pacientů, kteří byli léčeni pro SCN.

Údaje získané z klinických hodnocení pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou obdobné jak u dětí, tak u dospělých léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů je stejné jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Zvláštní upozornění a opatření napříč indikacemi

Hypersenzitivita

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena hypersenzitivita včetně anafylaktické reakce, vyskytující se v úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou léčbu filgrastimem trvale ukončete. Nepodávejte filgrastim pacientům s hypersenzitivitou na filgrastim nebo na pegfilgrastim v anamnéze.

Plicní nežádoucí účinky

Po podávání G-CSF byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, především pak intersticiální plicní onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů s plicními infiltráty nebo pneumonií v nedávné anamnéze. Nástup známek plicního onemocnění, jako jsou kašel, horečka a dyspnoe, ve spojení s radiologickými známkami plicních infiltrátů a zhoršením plicní funkce může být předběžnými známkami syndromu akutní dechové tísně (ARDS). V takovém případě je nutné podávání filgrastimu přerušit a podat vhodnou léčbu.

Glomerulonefritida

U pacientů léčených filgrastimem a pegfilgrastimem byla hlášena glomerulonefritida. Příhody glomerulonefritidy obvykle odezněly po snížení dávky nebo ukončení podávání filgrastimu nebo pegfilgrastimu. Doporučuje se sledovat rozbor moči.

Syndrom kapilárního úniku

Po podání G-CSF byl hlášen syndrom kapilárního úniku, který může být v případě opožděné léčby život ohrožující, a který se vyznačuje hypotenzí, hypoalbuminemií, edémem a hemokoncentrací. Pacienty, u kterých se rozvinou příznaky syndromu kapilárního úniku, je třeba pečlivě sledovat a léčit standardní symptomatickou léčbou, která může zahrnovat nutnost intenzivní péče (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

U pacientů a zdravých dárců byly po podání filgrastimu hlášeny zpravidla asymptomatické případy splenomegalie a případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální. Proto je nutné velikost sleziny důkladně sledovat (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Diagnózu ruptury sleziny je třeba brát v úvahu u dárců a/nebo pacientů, kteří si stěžují na bolest v levém nadbříšku nebo v horní části ramene. Bylo zjištěno, že snížení dávky filgrastimu zpomalilo nebo zastavilo progresi zvětšování sleziny u pacientů s těžkou chronickou neutropenií. U 3 % pacientů bylo nutné provést splenektomii.

Růst maligních buněk

Faktor stimulující kolonie granulocytů může v podmínkách *in vitro* podporovat růst myeloidních buněk a podobný efekt lze *in vitro* pozorovat také u některých nemyeloidních buněk.

Myelodysplastický syndrom nebo chronická myeloidní leukemie

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myeloidní leukemií nebyly stanoveny. Filgrastim není pro použití v těchto případech indikován. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí k rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukemie od akutní myeloidní leukemie.

Akutní myeloidní leukemie

Vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se sekundární AML je nutné filgrastim podávat s opatrností. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů ve věku < 55 let s *de novo* AML s dobrými cytogenetickými parametry (t(8;21), t(15;17) a inv(16)) nebyly stanoveny.

Trombocytopenie

U pacientů dostávajících filgrastim byla hlášena trombocytopenie. Je nutné důkladně sledovat počty trombocytů, především během prvních několika týdnů léčby filgrastimem. Je třeba zvážit dočasné přerušení podávání filgrastimu nebo snížení jeho dávky u pacientů s těžkou chronickou neutropenií, u nichž dojde k rozvoji trombocytopenie (počet trombocytů < 100 x 10⁹/l).

Leukocytóza

Počet leukocytů 100 x 10⁹/l nebo vyšší byl pozorován u méně než 5 % pacientů s nádorovým onemocněním, kterým byl podáván filgrastim v dávkách přesahujících 0,3 MU/kg/den (3 μg/kg/den). Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo spojovat s tímto stupněm leukocytózy. Vzhledem k potenciálním rizikům souvisejícím se závažnou leukocytózou je nicméně nutné v pravidelných intervalech během léčby filgrastimem sledovat počet leukocytů. Pokud počet leukocytů po předpokládaném nejhlubším poklesu přesáhne hodnotu 50 x 10⁹/l, je nutné léčbu filgrastimem ihned přerušit. V období podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC je nutné léčbu filgrastimem přerušit, případně snížit jeho dávkování, pokud počty leukocytů vystoupí na

hodnotu $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenita

Podobně jako u všech terapeutických proteinů může i v tomto případě dojít k imunogenitě. Míra tvorby protilátek proti filgrastimu je obecně nízká. Stejně jako u všech biologických přípravků se objevují vazebné protilátky, nicméně v současnosti nejsou spojeny s neutralizační aktivitou.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání G-CSF zdravým osobám i pacientům s nádorovým onemocněním. Mezi pozorované příznaky patřily horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Zvláštní upozornění a opatření související s komorbiditami

Zvláštní opatření u přenašečů srpkovité anemie a u pacientů se srpkovitou anemií

U přenašečů srpkovité anemie a u pacientů se srpkovitou anemií používajících filgrastim byly hlášeny krize srpkovité anemie, které byly v některých případech fatální. Lékaři mají při předepisování filgrastimu u přenašečů srpkovité anemie a u pacientů se srpkovitou anemií postupovat s opatrností.

Osteoporóza

U pacientů se základním osteoporotickým onemocněním kostí, kteří jsou kontinuálně léčeni filgrastimem po dobu delší než 6 měsíců, může být indikováno sledování kostní denzity.

Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

Filgrastim se nemá používat k navýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad stanovené režimy dávkování.

Rizika spojená se zvýšenými dávkami chemoterapie

Zvláštní opatrnosti je třeba při léčení pacientů vysokými dávkami chemoterapeutik, protože zlepšení výsledků léčby nádorů nebylo prokázáno a zvýšené dávky chemoterapeutik mohou vést ke zvýšeným projevům toxicity, včetně účinků kardiálních, pulmonálních, neurologických a dermatologických (viz informace o přípravku u jednotlivých použitých chemoterapeutik).

Účinek chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Léčba samotným filgrastimem nevyklučuje rozvoj trombocytopenie a anemie v důsledku myelosupresivní chemoterapie. Jelikož existuje možnost vyšších dávek chemoterapeutik (např. plnými dávkami podle předepsaného režimu), může být pacient vystaven většímu riziku trombocytopenie a anemie. Doporučuje se pravidelné sledování počtu trombocytů a hematokritu.

Zvláštní opatrnost je nutná při podávání jednoho chemoterapeutika nebo kombinace chemoterapeutik, u kterých je známo, že způsobují závažnou trombocytopenii.

Ukázalo se, že použití filgrastimem mobilizovaných PBPC snižuje závažnost a dobu trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukemie u pacientů s nádorovým onemocněním prsu a plic

V podmínkách observační studie provedené po uvedení přípravku na trh u pacientů s nádorovým

onemocněním prsu a plic bylo onemocnění myelodysplastickým syndromem (MDS) a akutní myeloidní leukémií (AML) dáváno do souvislosti s použitím alternativního léčivého přípravku s G-CSF, pegfilgrastimu, současně s chemoterapií a/nebo radioterapií. Podobná souvislost nebyla mezi filgrastimem a MDS/AML pozorována. U pacientů s nádorovým onemocněním prsu a plic je však přesto třeba sledovat výskyt známek a symptomů MDS/AML.

Další zvláštní upozornění

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženým počtem myeloidních kmenových progenitorových buněk nebyly dosud hodnoceny. Filgrastim působí v první řadě na prekuzory neutrofilů s cílem zvýšit počet neutrofilů. Odpověď u pacientů se sníženým počtem prekuzorů neutrofilů může být proto oslabená (podobně jako u pacientů, kteří jsou léčeni extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u těch, kteří trpí nádorovou infiltrací kostní dřeně).

Cévní poruchy, včetně venookluzivní choroby a poruch bilance tekutin, byly příležitostně hlášeny u pacientů podstupujících chemoterapii ve vysokých dávkách následovanou transplantací.

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly zaznamenány případy reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a úmrtí (viz body 4.8 a 5.1).

Zvýšená hematopoetická aktivita kostní dřeně v reakci na léčbu růstovým faktorem způsobovala přechodné abnormality kostních skenů. Tuto skutečnost je třeba zohlednit při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

Zvláštní opatření u pacientů podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace

Nejsou k dispozici žádná prospektivně randomizovaná srovnání dvou doporučených metod mobilizace (samotným filgrastimem nebo v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) u stejné populace pacientů. Stupeň variability mezi jednotlivými pacienty a mezi laboratorními analýzami CD34+ buněk znamená, že přímé srovnání mezi různými studii je složité. Je tedy obtížné doporučit optimální metodu. Při volbě metody mobilizace je nutné vzít v úvahu celkové cíle léčby u konkrétního pacienta.

Předchozí expozice cytotoxickým látkám

U pacientů, kteří nejprve podstoupili velmi extenzivní myelosupresivní léčbu, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku ($\geq 2 \times 10^6$ CD34+ buněk/kg) ani k urychlení obnovy trombocytů na stejnou úroveň.

Některé cytotoxické látky vykazují toxicitu především vůči krvetvorným progenitorovým buňkám a mohou negativně ovlivnit jejich mobilizaci. Pokud se látky jako melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina podávají dlouhodobě před mobilizací progenitorových buněk, mohou snížit výtěžek mobilizace. Ukázalo se však, že podávání melfalanu, karboplatiny nebo BCNU společně s filgrastimem působí na mobilizaci progenitorových buněk pozitivně. Pokud se předpokládá transplantace PBPC, doporučuje se naplánovat proceduru mobilizace kmenových buněk do počáteční fáze léčby pacienta. Zvláštní pozornost je nutné věnovat počtu progenitorových buněk mobilizovaných u takových pacientů před podáním vysokých dávek chemoterapeutik. Pokud je výtěžek měřený podle výše uvedených kritérií neadekvátní, je třeba zvážit alternativní formy léčby nevyžadující podporu progenitorových buněk.

Hodnocení výtěžku progenitorových buněk

Při hodnocení počtu progenitorových buněk získaných u pacientů léčených filgrastimem je nutné věnovat zvláštní pozornost metodě jejich kvantifikace. Výsledky analýzy počtu CD34+ buněk průtokovou cytometrií se liší v závislosti na přesnosti použité metodiky, a doporučení týkající se hodnot založených na studiích v jiných laboratořích je tedy nutné interpretovat s opatrností.

Statistická analýza vztahu mezi počtem reinfundovaných CD34+ buněk a rychlostí obnovy trombocytů po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálního výtěžku $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ buněk/kg je založeno na publikovaných zkušenostech s odpovídající hematologickou obnovou. Zdá se, že výtěžek přesahující tuto minimální hodnotu koreluje s rychlejší obnovou, výtěžek pod touto hranicí koreluje s pomalejší obnovou.

Zvláštní opatření u zdravých dárců podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace PBPC neposkytuje zdravým dárcům přímý klinický přínos a má se o ní uvažovat pouze pro případy alogenní transplantace kmenových buněk.

O mobilizaci PBPC se má uvažovat pouze u dárců, kteří splňují obvyklá klinická a laboratorní kritéria způsobilosti k dárcovství kmenových buněk, přičemž zvláštní pozornost je třeba věnovat hematologickým hodnotám a infekčním onemocněním.

Bezpečnost a účinnost filgrastimu nebyly hodnoceny u zdravých dárců ve věku < 16 let nebo > 60 let.

U 35 % hodnocených subjektů byla po podání filgrastimu a leukaferéze pozorována přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$). U těchto subjektů byl ve dvou případech hlášen počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, který byl připisován leukaferéze.

Pokud je nutná více než jedna leukaferéza, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům s počtem trombocytů $< 100 \times 10^9/l$ před leukaferézou. Obecně platí, že se leukaferéza nemá provádět, pokud je počet trombocytů $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza se nemá provádět u dárců, kteří užívají antikoagulantia nebo mají zjištěné poruchy hemostázy.

Dárce, kterým byl G-CSF podáván za účelem mobilizace PBPC, je nutné sledovat, dokud se jejich hematologické hodnoty nevrátí do normálu.

Zvláštní opatření u příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem

Z aktuálně dostupných údajů vyplývá, že imunologické interakce mezi alogenním štěpem PBPC a příjemcem mohou v porovnání s transplantací kostní dřeně souviset se zvýšeným rizikem akutní a chronické GvHD.

Zvláštní opatření u pacientů se SCN

Filgrastim se nemá podávat pacientům s těžkou kongenitální neutropenií, u kterých se vyvine leukemie nebo u kterých je prokázán vývoj leukemie.

Hodnoty krevního obrazu

Vyskytly se i další změny v počtu krvinek, včetně anemie a přechodného nárůstu počtu myeloidních progenitorových buněk, které vyžadují důkladné sledování počtu buněk.

Transformace na leukemii nebo myelodysplastický syndrom

Zvláštní péči je při diagnostice SCN nutné věnovat jejímu odlišení od jiných poruch krvetvorby, jako je aplastická anemie, myelodysplazie a myeloidní leukemie. Před zahájením léčby je nutné provést kompletní krevní obraz s diferenciatálním krevním obrazem a vyšetřením počtu trombocytů, zhodnotit morfologii kostní dřeně a stanovit karyotyp.

V klinickém hodnocení u pacientů se SCN léčených filgrastimem byl zaznamenán malý počet případů

(přibližně 3 %) myelodysplastického syndromu (MDS) nebo leukemie. Tyto případy byly pozorovány pouze u pacientů s vrozenou neutropenií. MDS a leukemie představují přirozené komplikace tohoto onemocnění a jejich souvislost s léčbou filgrastimem je nejasná. U podskupiny přibližně 12 % pacientů s normálními cytogenetickými parametry na počátku léčby byly následně při běžných opakovaných vyšetřeních zjištěny abnormality, včetně monosomie 7. chromozomu. V současnosti není jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů se SCN tyto pacienty predisponuje ke vzniku cytogenetických abnormalit, MDS nebo leukemické transformace. U těchto pacientů se doporučuje pravidelně (přibližně každých 12 měsíců) provádět morfologická a cytogenetická vyšetření kostní dřeně.

Další zvláštní opatření

Je třeba vyloučit příčiny přechodné neutropenie, jako jsou virové infekce.

Často se objevovala hematurie a u malého počtu pacientů byla zaznamenána proteinurie. Ke sledování těchto stavů je třeba pravidelně provádět rozbor moči.

Bezpečnost a účinnost přípravku u novorozenců a pacientů s autoimunitní neutropenií nebyly stanoveny.

Zvláštní opatření u pacientů s HIV infekcí

Hodnoty krevního obrazu

Absolutní počet neutrofilů (ANC) je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. U některých pacientů může být odpověď na úvodní dávku filgrastimu velmi rychlá a může vykazovat výrazný nárůst počtu neutrofilů. Během prvních 2–3 dnů podávání filgrastimu se doporučuje měřit hodnoty ANC denně. Poté se doporučuje ANC měřit alespoň dvakrát týdně po dobu prvních dvou týdnů a následně jednou týdně nebo jednou za 2 týdny během udržovací léčby. Během intermitentního podávání filgrastimu v dávce 30 MU (300 µg)/den může u pacienta docházet k výrazným fluktuacím hodnoty ANC. Aby bylo možné u pacienta určit nejnižší hodnoty ANC nebo nejhlubší pokles ANC (nadír), doporučuje se odebírat vzorky krve k měření ANC bezprostředně před podáním jakékoli naplánované dávky filgrastimu.

Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčivých přípravků

Léčba samotným filgrastimem předem nevyklučuje trombocytopenii nebo anemii vyvolanou podáváním myelosupresivních léčivých přípravků. Důsledkem potenciálního podávání vyšších dávek nebo většího počtu těchto léčivých přípravků při léčbě filgrastimem může být u pacienta větší riziko rozvoje trombocytopenie a anemie. Doporučuje se pravidelné sledování krevního obrazu (viz výše).

Infekce a malignity způsobující myelosupresi

Neutropenie může být způsobena oportunními infekcemi infiltrujícími kostní dřeň, jako je komplex *Mycobacterium avium*, nebo malignitami, jako je lymfom. U pacientů, u nichž byla zjištěna infiltrující infekce kostní dřeně nebo malignita, je nutné vedle podávání filgrastimu k léčbě neutropenie zvážit také vhodnou terapii k léčbě základního onemocnění. Účinky filgrastimu na neutropenii způsobenou infiltrující infekcí kostní dřeně nebo malignitou nebyly dostatečně stanoveny.

Pomocné látky

Sorbitol (E 420)

Přípravek Zeflyti obsahuje sorbitol (E 420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a

musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného ve stejný den s myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií nebyly definitivně stanoveny. Vzhledem k citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii není podání filgrastimu doporučováno v časovém období od 24 hodin před chemoterapií do 24 hodin po chemoterapii. Předběžné výsledky získané od malého počtu pacientů léčených filgrastimem současně s 5-fluoruracilem ukazují na možnost zhoršení neutropenie.

Případné interakce s jinými hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny nebyly dosud v rámci klinických hodnocení studovány.

Vzhledem k tomu, že lithium podporuje uvolňování neutrofilů, může při jeho podávání dojít k zesílení účinku filgrastimu. Přestože tato interakce nebyla formálně hodnocena, není k dispozici důkaz o její škodlivosti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání filgrastimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Zvýšený výskyt potratů byl pozorován u králiků při vysokých násobcích klinické expozice a za přítomnosti mateřské toxicity (viz bod 5.3). V literatuře jsou popsány případy prokázání transplacentárního průniku filgrastimu u těhotných žen.

Podávání filgrastimu se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se filgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu filgrastimem.

Fertilita

Filgrastim neovlivnil reprodukční schopnost ani fertilitu u samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Filgrastim může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání filgrastimu se může objevit závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí účinky, které se mohou během léčby filgrastimem vyskytnout, zahrnují: anafylaktickou reakci, závažné plicní nežádoucí příhody (včetně intersticiální pneumonie a ARDS), syndrom kapilárního úniku, těžkou splenomegálii/rupturu sleziny, transformaci na myelodysplastický syndrom nebo leukemii u pacientů se SCN, GvHD u pacientů podstupujících alogenní přenos kostní dřeně nebo transplantaci progenitorových buněk z periferní krve a krize srpkovité anemie u pacientů se srpkovitou anemií.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou pyrexie, muskuloskeletální bolest (zahrnující bolest kostí, bolest zad, artralgií, myalgii, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest šíje), anemie, zvracení a nauzea. V klinických hodnoceních pacientů s nádorovým onemocněním byla u 10 % pacientů muskuloskeletální bolest mírná nebo středně silná a u 3 % pacientů silná.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje v níže uvedené tabulce popisují nežádoucí účinky hlášené z klinických hodnocení a ze spontánních hlášení. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí s klesající závažností.

Tabulka 2: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Infekce a infestace		Sepse Bronchitida Infekce horních cest dýchacích Infekce močových cest		
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Anemie ^e	Splenomegalie ^a Pokles hladiny hemoglobinu ^e	Leukocytóza ^a	Ruptura sleziny ^a Srpkovitá anemie s krizí
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita Hypersenzitivita na lék ^a Reakce štěpu proti hostiteli ^b	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu ^e Zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi	Hyperurikemie Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	Snížení hladiny glukózy v krvi Pseudodna ^a (pyrofosfátová artropatie, chondrokalcinóza) Poruchy bilance tekutin
Psychiatrické poruchy		Insomnie		

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a	Závrať Hypestezie Parestezie		
Cévní poruchy		Hypertenze Hypotenze	Venookluzivní choroba ^d	Syndrom kapilárního úniku ^a Aortitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Dyspnoe Kašel ^a Orofaryngeální bolest ^{a,e} Epistaxe	Syndrom akutní dechové tísně ^a Respirační selhání ^a Plicní edém ^a Plicní krvácení Intersticiální plicní onemocnění ^a Plicní infiltráty ^a Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^{a,e} Zvracení ^{a,e} Nauzea ^a	Bolest v ústech Zácpa ^e		
Poruchy jater a žlučových cest		Hepatomegalie Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie ^a	Vyrážka ^a Erytém	Makulopapulózní vyrážka	Kožní vaskulitida ^a Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilická dermatóza)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolest ^c	Svalové spazmy	Osteoporóza	Snížení kostní denzity Exacerbace revmatoidní artritidy
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Hematurie	Proteinurie	Glomerulonefritida Abnormalita moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^a Zánět sliznice ^a Pyrexie	Bolest na hrudi ^a Bolest ^a Astenie ^a Malátnost ^e Periferní edém ^e	Reakce v místě injekce	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Reakce na transfuzi ^e		

^a Viz bod c (Popis vybraných nežádoucích účinků)

^b U pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny případy GvHD a úmrtí (viz bod c)

^c Zahrnuje bolest kostí, bolest zad, artralgií, myalgií, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest šíje

^d Případy byly pozorovány po uvedení přípravku na trh u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

^e Nežádoucí účinky s vyšší incidencí u pacientů léčených filgrastimem v porovnání s placebem a spojené s důsledky základního maligního onemocnění nebo cytotoxické chemoterapie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly v úvodní fázi léčby nebo v jejím průběhu hlášeny reakce hypersenzitivního typu, zahrnující anafylaxi, vyrážku, kopřivku, angioedém, dyspnoe a hypotenzi. Celkově byla hlášena častější po intravenózním podání. V některých případech se příznaky znovu vyskytly po opětovném zahájení léčby, což naznačuje příčinnou souvislost. U pacientů, kteří zaznamenají závažnou alergickou reakci, je nutné podávání filgrastimu trvale ukončit.

Plicní nežádoucí příhody

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny plicní nežádoucí příhody, zahrnující intersticiální plicní onemocnění, plicní edém a plicní infiltráty, v některých případech s následným rozvojem respiračního selhání nebo syndromu akutní dechové tísně (ARDS), které mohou být fatální (viz bod 4.4).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání filgrastimu byly hlášeny případy splenomegalie a ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální (viz bod 4.4).

Syndrom kapilárního úniku

Při použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku. Obecně se vyskytly u pacientů s pokročilým stádiem maligního onemocnění, se sepsí, u pacientů, jimž je podávána vícesložková chemoterapie, nebo u pacientů podstupujících aferézu (viz bod 4.4).

Kožní vaskulitida

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena kožní vaskulitida. Mechanismus vaskulitidy u pacientů, kterým je podáván filgrastim, není znám. Při dlouhodobé léčbě byla kožní vaskulitida hlášena u 2 % pacientů se SCN.

Leukocytóza

Leukocytóza (počet leukocytů $> 50 \times 10^9/l$) byla pozorována u 41 % zdravých dárců a přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$) po podání filgrastimu a leukaferéza byla zaznamenána u 35 % dárců (viz bod 4.4).

Sweetův syndrom

U pacientů léčených filgrastimem byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní neutrofilní dermatózy).

Pseudodna (pyrofosfátová artropatie, chondrokalcinóza)

U pacientů s nádorovým onemocněním léčeným filgrastimem byla hlášena pseudodna (pyrofosfátová artropatie, chondrokalcinóza).

GvHD

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny případy GvHD a úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Údaje získané z klinických studií u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií, což naznačuje, že nejsou žádné rozdíly ve farmakokinetice filgrastimu související s věkem. Jediným shodně hlášeným nežádoucím účinkem byla muskuloskeletální bolest, která se neliší od zkušeností u dospělé populace.

Údaje pro další hodnocení použití filgrastimu u pediatrických pacientů nejsou dostatečné.

Další zvláštní skupiny populací

Starší pacienti

U pacientů ve věku nad 65 let nebyly ve srovnání s mladšími dospělými (> 18 let), jimž byla podávána cytotoxická chemoterapie, pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti a na základě klinické zkušenosti nebyly identifikovány žádné rozdíly v odpovědi mezi staršími a mladšími pacienty.

Údaje pro hodnocení použití filgrastimu u starších pacientů v dalších schválených indikacích filgrastimu nejsou dostatečné.

Pediatrickí pacienti se SCN

U pediatrických pacientů se SCN, kteří podstupovali chronickou léčbu filgrastimem, byly hlášeny případy snížené kostní denzity a osteoporózy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Účinky předávkování filgrastimem nebyly stanoveny.

Ukončení léčby filgrastimem vede obvykle k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50 % během 1 až 2 dnů, jejich návrat do normy trvá 1 až 7 dnů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, faktory stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF), ATC kód: L03AA02

Přípravek Zefylti je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Filgrastim, obsahující rekombinantní methionylovaný humánní G-CSF (filgrastim), způsobuje během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi spolu s mírným zvýšením monocytů. U některých pacientů se SCN může filgrastim také vyvolávat mírné zvýšení počtu cirkulujících eosinofilů a bazofilů, vzhledem k jejich počátečním hodnotám; někteří tito pacienti mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před zahájením léčby. Zvýšení počtu neutrofilů je v rozsahu doporučeného dávkování závislé na dávce. Neutrofilie tvořené po podání filgrastimu mají normální nebo zesílenou funkci, jak bylo prokázáno testy chemotaktických a fagocytárních funkcí. Ukončení léčby filgrastimem vede obvykle k poklesu počtu cirkulujících neutrofilů o 50 % během 1 až 2 dní, jejich návrat do normy trvá 1 až 7 dní.

Podávání filgrastimu pacientům léčeným cytotoxickou chemoterapií vede k signifikantnímu poklesu incidence, závažnosti a doby trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Léčba filgrastimem významně zkracuje dobu trvání febrilní neutropenie, užívání antibiotik a hospitalizace po indukční chemoterapii pro akutní myelogenní leukemii nebo po myeloablativní léčbě následovanou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a průkazných infekcí snížena nebyla. Doba trvání horečky se nezkrátila u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně.

Používání filgrastimu, ať už samotného nebo po chemoterapii, mobilizuje hematopoetické kmenové (progenitorové) buňky (*peripheral blood progenitor cells – PBPC*) do periferní krve. Tyto autologní PBPC mohou být odebrány a podávány zpět infuzí po léčbě vysokými dávkami cytotoxických přípravků, buď místo transplantace kostní dřeně nebo jako její doplněk. Infuze PBPC urychluje obnovu krvetvorby, zkracuje tím dobu, po kterou trvá riziko krvácivých komplikací, a snižuje potřebu transfúzí krevních destiček.

U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem došlo podstatně rychleji k obnově hematologických parametrů, což vedlo k významnému zkrácení doby neléčené obnovy počtu krevních destiček v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící použití G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně u pacientů s akutními leukemiemi ukazovala na zvýšené riziko GvHD, mortality související s léčbou (treatment related mortality, TRM) a mortality po podání G-CSF. V samostatné retrospektivní mezinárodní studii u pacientů s akutní a chronickou myelogenní leukemií nebyl pozorován žádný vliv na riziko GvHD, TRM a mortalitu. Metaanalýza výsledků studií alogenních transplantací, včetně výsledků devíti prospektivních randomizovaných studií, 8 retrospektivních studií a 1 studie případů a kontrol, neodhalila vliv na riziko vzniku akutní GvHD, chronické GvHD nebo na předčasnou mortalitu v souvislosti s léčbou.

Tabulka 3 Relativní riziko (95% CI) vzniku GvHD a TRM po léčbě s G-CSF po transplantaci kostní dřeně

Relativní riziko (95% CI) vzniku GvHD a TRM po léčbě s G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Období provádění studie	Počet	Akutní GvHD, stupeň II-IV	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mezinárodní retrospektivní studie (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalýza zahrnuje studie zahrnující transplantace kostní dřeně v tomto období; v některých studiích se používal GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, faktor stimulující granulocyty a makrofágy)

^bAnalýza zahrnuje pacienty s transplantací kostní dřeně v tomto období

Použití filgrastimu k mobilizaci PBPC u zdravých dárců před alogenní transplantací PBPC

U zdravých dárců dávka 10 µg/kg/den podávaná subkutánně po dobu 4–5 po sobě následujících dnů umožňuje odběr $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg příjemcovy tělesné hmotnosti u většiny dárců po dvou leukaferézách.

Podávání filgrastimu pacientům (dětem nebo dospělým) se SCN (těžká vrozená, cyklická a idiopatická neutropenie) vede k přetrvávajícímu zvýšení absolutního počtu neutrofilů v periferní krvi a sníženému počtu infekcí a souvisejících příhod.

Podávání filgrastimu pacientům s HIV infekcí vede k udržení normálního počtu neutrofilů, což umožňuje podávání antivirových a/nebo dalších myelosupresivních léčiv podle plánovaného schématu dávkování. Nejsou důkazy o tom, že by u pacientů s HIV infekcí docházelo ke zvýšené replikaci HIV.

Tak jako jiné hematopoetické růstové faktory, G-CSF vykazuje *in vitro* stimulační vlastnosti na lidských endoteliálních buňkách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Clearance filgrastimu probíhá podle farmakokinetiky prvního řádu po subkutánním i intravenózním podání. Poločas sérové eliminace filgrastimu je přibližně 3,5 hodiny při rychlosti clearance přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální podávání filgrastimu v infuzi po dobu až 28 dní pacientům v rekonvalescenci po autologní transplantaci kostní dřeně nevedlo ke kumulaci filgrastimu, přičemž poločas eliminace byl srovnatelný. Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace, ať je podán intravenózně nebo subkutánně. Po subkutánním podání doporučených dávek přetrvávaly sérové koncentrace nad 10 ng/ml po dobu 8 až 16 hodin. Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Filgrastim byl zkoumán ve studiích toxicity po opakovaném podávání trvajících až 1 rok; tyto studie potvrdily změny, jež lze připsat očekávanému farmakologickému účinku včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární granulopoézy a zvětšení sleziny. Všechny tyto změny se po vysazení léčby navrátily do původního stavu.

Účinky filgrastimu na prenatální vývoj byly studovány u potkanů a králíků. Intravenózní (80 µg/kg/den) podávání filgrastimu králíkům v období organogeneze vykazovalo mateřskou toxicitu a zvýšilo spontánní potratovost a postimplantační ztráty a snížilo průměrnou velikost živého vrhu a hmotnost plodu.

Na základě údajů hlášených u jiného přípravku s filgrastimem podobného referenčnímu přípravku byly při dávkování 100 µg/kg/den, dávce toxické pro matku, která odpovídala systémové expozici přibližně 50–90násobku expozic pozorovaných u pacientů léčených klinickou dávkou 5 µg/kg/den, zaznamenány srovnatelné nálezy, navíc však byla pozorována zvýšená incidence malformace plodu. Dávka, u níž ještě nebyl zjištěn nežádoucí účinek (*no observed adverse effect level*) v oblasti embryofetální toxicity, byla v této studii 10 µg/kg/den, což odpovídá systémové expozici přibližně 3–5násobku expozic pozorovaných u pacientů léčených klinickou dávkou.

U březích potkanů nebyla pozorována mateřská toxicita nebo fetální toxicita při dávkách až do 575 µg/kg/den. Mláďata potkanů, kterým byl podáván filgrastim během perinatálního období a laktace, vykazovala zpoždění ve vnější diferenciaci a růstovou retardaci (≥ 20 µg/kg/den) a mírně sníženou míru přežití (100 µg/kg/den).

Nebyl pozorován žádný účinek filgrastimu na fertilitu samců nebo samic potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-acetát
Sorbitol (E 420)
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci
Dusík

6.2 Inkompatibility

Přípravek Zefylti se nesmí ředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Naředěný filgrastim se může adsorbovat na sklo a plastové materiály, pokud není naředěn v roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) (viz bod 6.6).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchovávání delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během doby použitelnosti přípravku a pro účely ambulantního použití může pacient předplněnou injekční stříkačku vyjmout z chladničky a uchovávat ji při pokojové teplotě (nepřevyšující 25 °C) nejvýše jednou na dobu maximálně 72 hodin. Na konci této doby nesmí být přípravek znovu vrácen do chladničky a musí být zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka ze skla třídy I, s trvale připevněnou jehlou s hrotem z nerezové oceli, a s tištěnými dílky stupnice od 0,1 ml do 1 ml (hlavní dělení po 0,1 ml a vedlejší po 0,025 ml až do 1 ml). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Přípravek Zefylti je k dispozici v jednotkových baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku a 5 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním krytem jehly nebo bez něj.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím je třeba roztok vizuálně zkontrolovat. Použit lze pouze čirý roztok bez částic.

Přípravek Zefylti neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou předplněné injekční stříkačky přípravku Zefylti určeny pouze k jednorázovému

použití.

Ředění před podáním (nepovinné)

V případě potřeby lze přípravek Zefylti naředit 5% roztokem glukózy.

V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci nižší než 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

Při léčbě filgrastimem naředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU (15 µg)/ml je třeba do roztoku přidat lidský sérový albumin (HSA) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml.

Příklad: v konečném injekčním objemu 20 ml mají být celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 µg) podány až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu Ph. Eur.

Přípravek Zefylti je po naředění v 5% roztoku glukózy kompatibilní se sklem a polypropylenem.

Použití předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly

Bezpečnostní kryt jehly zakryje jehlu po podání injekce, aby se zabránilo poranění píchnutím jehlou. Tím nijak nenaruší normální zacházení se stříkačkou. Tlačte na píst pomalu a až do té doby, kdy byla podána celá dávka a kdy se píst již nedá více stlačit. Zatímco udržujete tlak na píst, vytáhněte stříkačku s jehlou z pacientova těla. Bezpečnostní kryt zakryje jehlu, jakmile povolíte tlak na píst.

Použití předplněné injekční stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly

Předplněná injekční stříkačka bez bezpečnostního krytu jehly se má používat pod dohledem lékaře.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CuraTeQ Biologics s.r.o
Třtinová 260/1, Čakovice,
19600 Praha 9
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12 February 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Hyderabad - 502329,
Indie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. (7) směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zefylti 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,5 ml obsahuje 30 MU filgrastimu (0,6 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Natrium-acetát, polysorbát 80 (E 433), sorbitol (E 420), dusík a voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok

1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly.

5 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním krytem jehly.

1 předplněná injekční stříkačka bez bezpečnostního krytu jehly.

5 předplněných injekčních stříkaček bez bezpečnostního krytu jehly.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Subkutánní nebo intravenózní podání.

Netřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CuraTeQ Biologics s.r.o
Třtinová 260/1, Čakovice,
19600 Praha
Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zefylti 30 MU/0,5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA S BEZPEČNOSTNÍM KRYTEM JEHLY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zefylti 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim
s.c. nebo i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zefylti 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,5 ml obsahuje 48 MU filgrastimu (0,96 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Natrium-acetát, polysorbát 80 (E 433), sorbitol (E 420), dusík a voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok

1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly.
5 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním krytem jehly.
1 předplněná injekční stříkačka bez bezpečnostního krytu jehly.
5 předplněných injekčních stříkaček bez bezpečnostního krytu jehly.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CuraTeQ Biologics s.r.o
Třtinová 260/1, Čakovice,
19600 Praha
Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zefylti 48 MU/0,5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA S BEZPEČNOSTNÍM KRYTEM JEHLY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zefylti 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim
s.c. nebo i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zefylti 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce Zefylti 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastim

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zefylti a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zefylti používat
3. Jak se přípravek Zefylti používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zefylti uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zefylti a k čemu se používá

Přípravek Zefylti je růstový faktor podporující růst bílých krvinek (faktor stimuluje kolonie granulocytů) patří do skupiny léků zvaných cytokiny. Růstové faktory jsou bílkoviny, které organismus přirozeně tvoří, mohou ale také být vyráběny pomocí biotechnologie a používány jako léky. Přípravek Zefylti působí tak, že podněcuje kostní dřeň k tvorbě většího počtu bílých krvinek.

Z různých důvodů může dojít ke snížení počtu bílých krvinek (neutropenii), kvůli čemuž může být tělo méně odolné v boji s infekcí. Přípravek Zefylti podněcuje kostní dřeň k rychlé tvorbě nových bílých krvinek.

Přípravek Zefylti se používá:

- ke zvýšení počtu bílých krvinek po chemoterapii, čímž pomáhá zabránit infekcím;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek po transplantaci kostní dřeně, čímž pomáhá zabránit infekcím;
- před chemoterapií ve vysokých dávkách, čímž podněcuje kostní dřeň k větší tvorbě kmenových buněk, které Vám mohou být odebrány a po léčbě vráceny zpět. Tyto buňky mohou být odebrány buď Vám, nebo dárci. Kmenové buňky budou poté vráceny zpět do kostní dřeně a budou vytvářet krevní buňky;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek, pokud trpíte těžkou chronickou neutropenií, čímž pomáhá zabránit infekcím;
- u pacientů s pokročilou HIV infekcí, což pomáhá snížit riziko infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zefylti používat

Nepoužívejte přípravek Zefylti

- jestliže jste alergický(á) na filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Zefylti se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Před zahájením léčby informujte svého lékaře, **jestliže máte:**

- srpkovitou anemii, protože přípravek Zefylti může způsobit krizi srpkovité anemie,
- osteoporózu (onemocnění kostí).

Během léčby přípravkem Zefylti ihned informujte svého lékaře:

- pokud máte náhlé známky alergie, např. vyrážku, svědění nebo kopřivku na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípot nebo potíže s dýcháním, protože to mohou být známky těžké alergické reakce (přecitlivělosti),
- pokud zaznamenáte otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo do hněda zbarvenou moč, nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle (glomerulonefritida),
- pokud Vás začne bolet v levém nadbřišku, pod levým žeberním obloukem nebo v horní části levého ramene (mohou to být příznaky zvětšené sleziny (splenomegalie) nebo možného protržení (ruptury) sleziny),
- pokud zaznamenáte neobvyklé krvácení nebo tvorbu modřin (mohou to být příznaky snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie), jež způsobuje sníženou schopnost krve se srážet).

Zánět aorty (velké cévy, která přivádí krev ze srdce do těla) byl u pacientů s rakovinou a zdravých dárců hlášen vzácně. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené hodnoty prokazující přítomnost zánětu (zánětlivé markery). Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Ztráta odpovědi na filgrastim

Pokud u Vás došlo ke ztrátě odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď na léčbu filgrastimem, bude lékař zkoumat důvody, proč k tomu došlo, včetně možnosti, zda u Vás došlo k tvorbě protilátek, které způsobily potlačení aktivity filgrastimu.

Lékař Vás může chtít kontrolovat častěji, viz bod 4 příbalové informace.

Pokud trpíte těžkou chronickou neutropenií, můžete být ohrožen(a) rizikem rozvoje rakoviny krve (leukemie, myelodysplastický syndrom – MDS). O riziku rozvoje rakoviny krve a testech, které je třeba podstoupit, si promluvte se svým lékařem. Pokud se u Vás rozvine rakovina krve nebo je pravděpodobné, že by k tomu mohlo dojít, nepoužívejte přípravek Zefylti, pokud lékař nerozhodne jinak.

Pokud jste dárce kmenových buněk, musíte být ve věku mezi 16 a 60 roky.

Bud'te zvláště opatrný(á) u dalších přípravků stimulujících bílé krvinky

Přípravek Zefylti je jedním ze skupiny přípravků, které stimulují tvorbu bílých krvinek. Zdravotnický pracovník má vždy přesně zaznamenat název přípravku, který používáte.

Další léčivé přípravky a přípravek Zefylti

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Přípravek Zefylti nebyl u těhotných ani kojících žen hodnocen.

Podávání přípravku Zefylti se v těhotenství nedoporučuje.

Je důležité, abyste informovala svého lékaře, pokud:

- jste těhotná nebo kojíte,
- domníváte se, že můžete být těhotná, nebo
- plánujete otěhotnět.

Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Zefylti, informujte svého lékaře. Používáte-li přípravek Zefylti, musíte přestat kojit, pokud Vám lékař nenařídil jinak.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zefylti může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tento léčivý přípravek může způsobovat závratě. Doporučuje se počkat a zjistit, jak se budete po podání tohoto léčivého přípravku cítit, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Zefylti obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Zefylti obsahuje polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Přípravek Zefylti obsahuje sorbitol (E 420)

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sorbitolu (E 420) v jednom ml.

Sorbitol (E 420) je zdrojem fruktózy. Pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám (nebo Vašemu dítěti) být tento přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud Vaše dítě nemůže jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože to způsobuje pocit na zvracení, zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem.

3. Jak se přípravek Zefylti používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak a jaké množství přípravku Zefylti se podává?

Přípravek Zefylti se obvykle podává každý den injekčně do podkožní tkáně (tzv. subkutánní injekce). Lze jej také podávat každý den pomalou injekcí do žíly (tzv. intravenózní infuze). Obvyklá dávka se

liší v závislosti na onemocnění a Vaší tělesné hmotnosti. Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Zefylti máte používat.

Pacienti po transplantaci kostní dřeně po chemoterapii:

Obvykle dostanete první dávku přípravku Zefylti nejdříve za 24 hodin po chemoterapii a nejdříve za 24 hodin po transplantaci kostní dřeně.

Vy nebo Vaši pečovatelé se můžete naučit podávat podkožní injekce, abyste mohl(a) v léčbě pokračovat doma sám (sama). Nepokoušejte se však o to, dokud Vás v tom patřičně nezaškolil Váš poskytovatel zdravotní péče.

Jak dlouho budu muset přípravek Zefylti používat?

Přípravek Zefylti budete muset používat do té doby, dokud nebude počet bílých krvinek normální. Ke sledování počtu bílých krvinek v těle budou prováděny pravidelné krevní testy. Lékař Vám sdělí, jak dlouho budete muset přípravek Zefylti používat.

Použití u dětí

Přípravek Zefylti se používá k léčbě dětí, které podstupují chemoterapii nebo trpí těžkou neutropenií (nízkým počtem bílých krvinek). Dávkování u dětí podstupujících chemoterapii je stejné jako u dospělých.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Zefylti, než jste měl(a)

Nezvyšujte dávku, kterou Vám určil lékař. Jestliže se domníváte, že jste použil(a) více přípravku, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Zefylti

Jestliže jste vynechal(a) injekci nebo jste si injekci podal(a) příliš malé množství přípravku, kontaktujte co nejdříve svého lékaře. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Svému lékaři během léčby ihned sdělte:

- pokud zaznamenáte alergickou reakci zahrnující slabost, pokles krevního tlaku, potíže s dýcháním, otok obličeje (anafylaxe), kožní vyrážku, svědící vyrážku (kopřivka), otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla (angioedém) a dušnost (dyspnoe).
- pokud zaznamenáte kašel, horečku a potíže s dýcháním (dyspnoe), protože to mohou být známky syndromu akutní dechové tísně (ARDS).
- pokud zaznamenáte poškození ledvin (glomerulonefritidu). Poškození ledvin bylo pozorováno u pacientů dostávajících filgrastim. Pokud zaznamenáte otok v obličeji nebo kolem kotníků, krev v moči nebo hnědě zbarvenou moč nebo pokud močíte méně než obvykle, ihned kontaktujte svého lékaře.
- pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:
 - o otok nebo opuchlina, které mohou být spojeny s méně častým močením, dušnost, otok břicha a pocit plnosti, a celkový pocit únavy. Tyto příznaky mají obvykle rychlý nástup.

Mohou to být příznaky stavu nazývaného „syndrom kapilárního úniku“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

- pokud máte kombinaci jakýchkoli následujících příznaků:
 - o horečka nebo třesavka nebo pocit velkého chladu, vysoká srdeční frekvence, zmatenost nebo dezorientace, dušnost, extrémní bolest nebo pocit nepohody a lepkavá nebo opocená pokožka.

Mohlo by jít o příznaky stavu zvaného „seps“ (zvaného rovněž „otrava krve“), což je závažná infekce se zánětlivou odpovědí celého organismu, která může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

- pokud máte bolesti v levém nadbříšku, bolest pod levým žeberním obloukem nebo bolest v horní části ramene, protože to může znamenat problémy se slezinou (zvětšení sleziny (splenomegalie) nebo protržení (rupturu) sleziny).
- pokud se léčíte s těžkou chronickou neutropenií a máte krev v moči (hematurii). Pokud zaznamenáte tento nežádoucí účinek nebo Vám byla v moči zjištěna bílkovina (proteinurie), může u Vás lékař pravidelně kontrolovat moč.

Častým nežádoucím účinkem používání filgrastimu je bolest svalů a kostí (muskuloskeletální bolest), kterou lze zmírnit užíváním běžných léků na bolest (analgetik). U pacientů podstupujících transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeň může dojít k reakci štěpu proti hostiteli (GvHD); jde o reakci dárcovských buněk proti pacientovi dostávajícímu transplantát. Známký a příznaky zahrnují vyrážku na dlaních rukou nebo na chodidlech a vředy a boláky v ústech, střevech, na játrech, kůži nebo očích, plicích, pochvě a kloubech.

U zdravých dárců kmenových buněk může být pozorováno zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza) a snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie). Snížení počtu krevních destiček snižuje srážlivost krve. Tyto projevy bude lékař sledovat .

Velmi časté nežádoucí účinky: (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie), což snižuje srážlivost krve,
- nízký počet červených krvinek (anemie),
- bolest hlavy,
- průjem,
- zvracení,
- pocit na zvracení,
- neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí (alopecie),
- únavnost (únava),
- bolestivost a otok sliznice trávicího ústrojí, od úst ke konečníku (zánět sliznice),
- horečka (pyrexie).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- zánět průdušek (bronchitida),
- infekce horních cest dýchacích,
- infekce močových cest,
- snížená chuť k jídlu,
- potíže se spaním (nespavost),
- závrať,
- snížená citlivost, zejména na kůži (hypestezie),
- brnění nebo necitlivost v rukou nebo chodidlech (parestezie),
- nízký krevní tlak (hypotenze),
- vysoký krevní tlak (hypertenze),
- kašel,
- vykašlávání krve (hemoptýza),
- bolest v ústech a hrdle (orofaryngeální bolest),

- krvácení z nosu (epistaxe),
- zácpa,
- bolest v ústech,
- zvětšení jater (hepatomegalie),
- vyrážka,
- zarudnutí kůže (erytém),
- svalové křeče,
- bolest při močení (dysurie),
- bolest na hrudi,
- bolest,
- celková slabost (astenie),
- celkový pocit nepohody (malátnost),
- otok rukou a chodidel (periferní edém),
- zvýšení hladiny určitých enzymů v krvi,
- změny v krevních testech,
- reakce na transfuzi.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza),
- alergická reakce (přecitlivělost),
- odmítnutí transplantované kostní dřeně (reakce štěpu proti hostiteli),
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi (hyperurikemie), což může vést ke dně (zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi),
- poškození jater způsobené ucpáním malých žil v játrech (venookluzivní choroba),
- plíce nefungují tak, jak by měly, což vede k dušnosti (respirační selhání),
- otok a/nebo voda na plicích (plicní edém),
- zánět plic (intersticiální plicní onemocnění),
- abnormální rentgenový snímek plic (plicní infiltrace),
- krvácení z plic (plicní hemoragie),
- nedostatečné vstřebávání kyslíku v plicích (hypoxie),
- kožní vyrážka s hrboleky (makulopapulózní vyrážka),
- onemocnění, které způsobuje řídnutí kostí, které jsou proto slabší, křehčí a snadněji se mohou zlomit (osteoporóza),
- reakce v místě injekce.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí):

- silná bolest v kostech, na hrudi, ve střevech nebo kloubech (srpkovitá anemie s krizí),
- náhlá život ohrožující alergická reakce (anafylaktická reakce),
- bolest a otok kloubů podobný dně (pseudodna),
- změna způsobu, jakým Vaše tělo hospodaří s tekutinami, což může vést k otokům (porucha rovnováhy tekutin),
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida),
- vyvýšené bolestivé vředy (ložiska) švestkové barvy na končetinách a někdy na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom),
- zhoršení revmatoidní artritidy,
- neobvyklá změna moči,
- snížení hustoty kostí,
- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo

zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zefylti uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a převázejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během doby použitelnosti a pro účely ambulantního použití může pacient předplněnou injekční stříkačku vyjmout z chladničky a uchovávat ji při pokojové teplotě (nepřevyšující 25 °C) nejvýše jednou na dobu maximálně 72 hodin. Na konci této doby nesmí být přípravek znovu vrácen do chladničky a musí být zlikvidován.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je roztok zakalený nebo v něm jsou částice .

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zefylti obsahuje

- Zefylti 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok: jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 milionů jednotek (MU) (300 mikrogramů) filgrastimu v 0,5 ml (odpovídá 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok: jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 48 milionů jednotek (MU) (480 mikrogramů) filgrastimu v 0,5 ml (odpovídá 0,96 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou natrium-acetát, sorbitol (E 420), polysorbát 80 (E 433), dusík a voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek Zefylti obsahuje sorbitol (E 420), polysorbát 80 (E 433) a sodík“.

Jak přípravek Zefylti vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zefylti je čirý bezbarvý nebo mírně nažloutlý injekční/infuzní roztok ve skleněné předplněné injekční stříkačce s injekční jehlou (z nerezové oceli) s bezpečnostním krytem jehly a bez bezpečnostního krytu jehly.

Přípravek Zefylti je k dispozici v baleních obsahujících 1 a 5 předplněných injekčních stříkaček (s bezpečnostním krytem jehly a bez bezpečnostního krytu jehly).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

CuraTeQ Biologics s.r.o
Třtinová 260/1, Čakovice,
19600 Praha
Česká republika

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

France

ARROW GENERIQUES
Phone: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

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

Portugal

Generis Farmaceutica S. A
Phone: +351 21 4967120

România

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

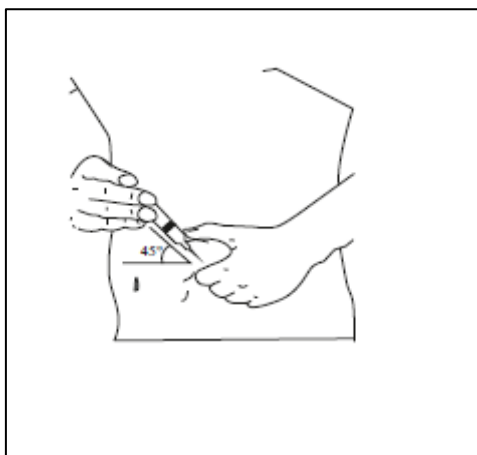
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Pokyny, jak si podat injekci sám/sama

V této části najdete informace o tom, jakým způsobem si sám(sama) můžete aplikovat injekci přípravku Zefylti. **Je důležité, abyste se nepokoušel(a) injekci aplikovat sám/sama, pokud Vás řádně nezaškolil lékař nebo zdravotní sestra.** Přípravek Zefylti je dodáván s bezpečnostním krytem jehly a lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak jej používat. Pokud si nejste jistý(á), jak si máte injekci sám/sama aplikovat, nebo máte jakékoli dotazy, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

1. Umyjte si ruce.
2. Vyjměte injekční stříkačku z obalu a odstraňte ochranný kryt z injekční jehly. Injekční stříkačky jsou opatřeny objemovou stupnicí, která umožňuje částečné použití roztoku v injekční stříkačce, je-li třeba. Jeden dílek na stupnici odpovídá objemu 0,025 ml. Pokud je nutné částečné použití injekční stříkačky, před podáním injekce odstraňte přebytečný roztok.
3. Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP) na štítku předplněné injekční stříkačky. Přípravek nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce.
4. Zkontrolujte vzhled přípravku Zefylti. Roztok musí být čirý a bezbarvý. Pokud došlo ke změně barvy, nebo je roztok zakalený nebo obsahuje částice, nesmíte ho používat.
5. Očistěte kůži v místě vpichu pomocí alkoholového tamponu.
6. Stisknutím kůže mezi palec a ukazováček vytvořte kožní řasu.
7. Rychlým a pevným pohybem vpíchněte jehlu do kožní řasy.



8. Kůži držte stisknutou a pomalu a rovnoměrně tlačte na píst, dokud nebude podána celá dávka a píst již nelze více stlačit. Neuvolňujte tlak na píst.
9. Po vstříknutí roztoku vytáhněte jehlu injekční stříkačky z kůže, přitom udržujte tlak na píst a poté kůži uvolněte.
10. Povolte píst. Bezpečnostní kryt jehly se rychle posune a zakryje jehlu.
11. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad zlikvidujte. Každou injekční stříkačku použijte pouze na jednu injekci.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Před použitím je třeba roztok vizuálně zkontrolovat. Použit lze pouze čirý roztok bez částic. Před použitím injekční stříkačky zkontrolujte a použijte ji pouze tehdy, pokud je celistvá a nejeví žádné praskliny nebo známky poškození, kryt jehly je neporušený a řádně upevněný a jehla není odhalena/ohnutá.

Náhodná expozice teplotám pod bodem mrazu nemá nepříznivý vliv na stabilitu přípravku Zefylti.

Injekční stříkačky přípravku Zefylti jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Ředění před podáním (nepovinné)

V případě potřeby lze přípravek Zefylti naředit v roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Přípravek Zefylti se nesmí ředit roztoky chloridu sodného.

V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci nižší než 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

Pacientům léčeným filgrastimem naředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 µg/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, human serum albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml.

Příklad: V konečném injekčním objemu 20 ml mají být celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 µg) podány až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu Ph. Eur.

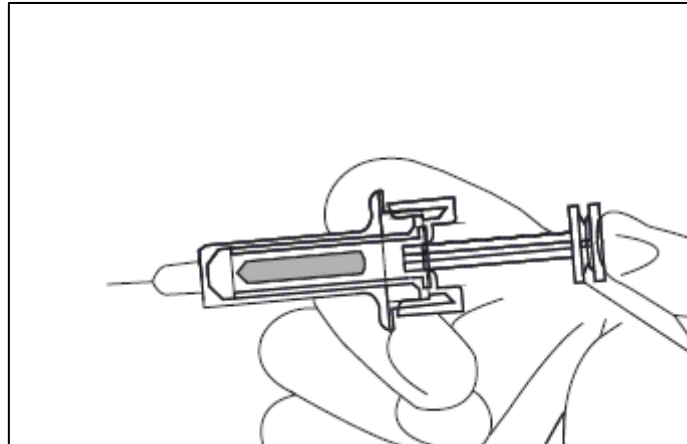
Filgrastim je po naředění v roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) kompatibilní se sklem a polypropylenem.

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita naředěného infuzního roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

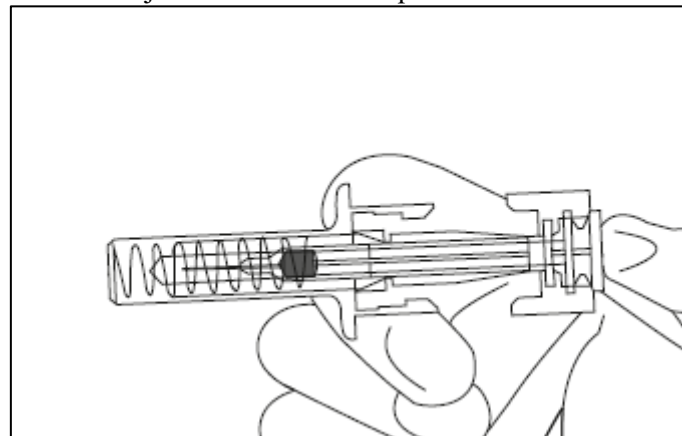
Použití předplněné injekční stříkačky s pasivním bezpečnostním krytem jehly UltraSafe

Předplněná injekční stříkačka je opatřena bezpečnostním krytem jehly UltraSafe, který chrání před poraněním píchnutím jehlou. Při manipulaci s předplněnou injekční stříkačkou držte stříkačku tak, abyste se prsty nedotýkaly jehly.

1. Aplikaci injekce proveďte podle výše popsaného postupu.
2. Stlačujte píst a přitom pevně uchopte opěrku pro prsty, dokud není aplikována celá dávka. Pasivní bezpečnostní kryt jehly se NEAKTIVUJE, dokud nedojde k aplikaci CELÉ dávky.



Vytáhněte jehlu injekční stříkačky z kůže, poté uvolněte píst a nechte jehlu pohybovat se nahoru, dokud nebude celá jehla chráněna a nezapadne na místo.



Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.