

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zefylti 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Zefylti 48 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Zefylti 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver ml opløsning indeholder 60 millioner enheder (mio. IE) (svarende til 600 mikrogram [μg] filgrastim*.

Hver fyldt sprøjte indeholder 30 mio. IE (svarende til 300 μg) filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver ml opløsning indeholder 96 millioner enheder (mio. IE) (svarende til 960 mikrogram [μg] filgrastim*.

Hver fyldt sprøjte indeholder 48 mio. IE (svarende til 480 μg) filgrastim i 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*Filgrastim (rekombinant methionyl human granulocytkolonistimulerende faktor) produceres i *Escherichia coli*-celler ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestoffer med kendt virkning

Hver ml opløsning indeholder 0,04 mg polysorbat 80 (E433) og 50 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs eller let gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zefylti er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og incidensen af febril neutropeni hos patienter, der behandles med standard cytotoxisk kemoterapi for malign sygdom (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer), og til reduktion af neutropeni hos patienter, som behandles med myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation og anses for at have en øget risiko for at få langvarig svær neutropeni.

Sikkerheden og virkningen af zefylti er den samme hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Zefylti er indiceret til mobilisering af perifere blodstamceller (PBPC).

Hos patienter, såvel børn som voksne, med svær kongenit cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et

absolut neutrofil tal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ og svære eller recidiverende infektioner i anamnesen er langtidsbehandling med Zefylti er indiceret til at øge neutrofil tallet og reducere forekomsten og varigheden af infektionsrelaterede hændelser.

Zefylti er indiceret til behandling af vedvarende neutropeni ($ANC \leq 1 \times 10^9/l$) hos patienter med fremskreden hiv-infektion for at reducere risikoen for bakterielle infektioner, når andre behandlingsmuligheder ved neutropeni ikke er hensigtsmæssige.

4.2 Dosering og administration

Behandling med filgrastim bør kun gives i samarbejde med et onkologisk center, som har erfaring i at behandle med granulocyt-kolonistimulerende faktorer (G-CSF) og hæmatologi, og som har det nødvendige diagnostiske udstyr. Mobiliserings- og aferese-procedurer bør udføres i samarbejde med et onkologisk-hæmatologisk center med tilstrækkelig erfaring inden for dette område og kapacitet til at udføre korrekt monitorering af hæmatopoietiske stamceller.

Standard cytotoxisk kemoterapi

Dosering

Den anbefalede dosis af filgrastim er 0,5 mio. IE ($5 \mu g$)/kg/døgn. Den første dosis filgrastim bør gives mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I randomiserede kliniske studier anvendtes en subkutan dosis på $230 \mu g/m^2/døgn$ (4 til $8,4 \mu g/kg/døgn$).

Daglig administration af filgrastim bør fortsætte, indtil det forventede neutrofile nadir passerer, og neutrofil tallet atter ligger inden for normalområdet. Efter standard kemoterapi for solide tumorer, lymfomer og lymfatisk leukæmi forventes det, at den nødvendige behandlingsvarighed for at opfylde disse kriterier vil være op til 14 dage. Efter induktion og konsoliderende behandling for akut myeloid leukæmi kan behandlingsvarigheden være væsentligt længere (op til 38 dage) afhængigt af den anvendte type kemoterapi, dosering og behandlingsplan.

Hos patienter, der får cytotoxisk kemoterapi, vil der typisk opstå en forbigående stigning i neutrofil tallet 1 til 2 dage efter indledning af behandling med filgrastim. For at opnå et vedvarende terapeutisk respons bør behandlingen med filgrastim ikke afbrydes, før det forventede nadir er passeret, og neutrofil tallet atter ligger inden for normalområdet. Det frarådes at seponere filgrastim præmaturt, dvs. før tidspunktet for det forventede nadir er indtruffet.

Administration

Filgrastim kan gives som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenøs infusion fortyndet i 5 % glukoseopløsning over 30 minutter (se pkt. 6.6). Subkutan administration foretrækkes i de fleste tilfælde. Et studie med administration af enkelt-dosis tyder i nogen grad på, at intravenøs dosering kan forkorte virkningens varighed. Den kliniske relevans af dette fund ift. administration af flere doser er ikke klarlagt. Administrationsvejen bør afhænge af de individuelle, kliniske omstændigheder.

Patienter, der behandles med myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation

Dosering

Den anbefalede initialdosis af filgrastim er 1 mio. IE ($10 \mu g$)/kg/døgn. Den første dosis zefylti bør gives mindst 24 timer efter den cytotoxiske kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvsinfusionen.

Når neutrofil tallets nadir er passeret, bør filgrastims døgndosis atter titreres over for det neutrofile respons som følger:

Tabel 1: Daglig dosis af filgrastim mod neutrofil respons

Neutrofiltal	Justering af zefylti-dosis
> 1 x 10 ⁹ /l i 3 dage i træk	Reducer til 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn
Hvis det absolutte neutrofiltal holder sig > 1 x 10 ⁹ /l i over 3 dage i træk	Seponer filgrastim
Hvis det absolutte neutrofiltal falder til < 1 x 10 ⁹ /l i løbet af behandlingen, bør doseringen af zefylti øges igen ved at følge ovennævnte procedure i omvendt rækkefølge.	
ANC = absolut neutrofiltal	

Administration

Filgrastim kan gives som en 30 minutters eller 24 timers intravenøs infusion eller gives som en kontinuerlig 24 timers subkutan infusion. Zefylti skal fortyndes i 20 ml 5% glukoseopløsning (se pkt. 6.6).

Til mobilisering af perifere blodstamceller (PBPC'er) hos patienter i myelosuppressiv eller myeloablativ terapi efterfulgt af autolog transplantation med PBPC'er

Dosering

Den anbefalede dosering af filgrastim til perifer blodstamcellemobilisering, når det gives alene, er 1 mio. IE (10 µg)/kg/døgn i 5 til 7 konsekutive dage. Tidsplan for leukaferese: Ofte vil 1-2 leukafereser på dag 5 og 6 være tilstrækkeligt. Under andre omstændigheder kan der være behov for flere leukafereser. Filgrastim skal gives indtil den sidste leukaferese.

Den anbefalede dosis filgrastim til perifer blodstamcellemobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn fra den første dag efter afslutning af kemoterapien og indtil det forventede neutrofile nadir passerer, og neutrofiltallet atter ligger inden for normalområdet. Der bør gives leukaferese, mens det absolutte neutrofiltal stiger fra < 0,5 x 10⁹/l til > 5 x 10⁹/l. Hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi, er en enkelt leukaferese ofte tilstrækkeligt. Under andre omstændigheder anbefales det at give flere leukafereser.

Administration

Filgrastim til PBPC-mobilisering, når det anvendes alene:

Filgrastim kan gives som en 24 timers subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. Til infusioner skal filgrastim fortyndes i 20 ml 5% glukoseopløsning (se pkt. 6.6).

Filgrastim til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi:

Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

Mobilisering af PBPC'er hos raske donorer før allogen transplantation af PBPC

Dosering

Til perifer blodstamcellemobilisering hos raske donorer bør filgrastim administreres i doser på 1 mio. IE (10 µg)/kg/døgn i 4-5 dage i træk. Leukaferese skal indledes på dag 5 og fortsættes efter behov indtil dag 6, så der kan høstes 4 x 10⁶ CD34⁺ celler/kg legemsvægt hos recipienten.

Administration

Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

Hos patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

Dosering

Medfødt neutropeni: Den anbefalede initialdosis er 1,2 mio. IE (12 µg)/kg/døgn, der gives som enkeltdosis eller fordelt på flere doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Den anbefalede initialdosis er 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn, der gives som enkeltdosis eller fordelt på flere doser.

Dosisjustering: Filgrastim bør administreres dagligt som subkutan injektion, indtil neutrofiltallet er over $1,5 \times 10^9/l$ og kan fastholdes på dette niveau. Når der er opnået respons, bør den mindste dosis, der effektivt kan opretholde dette niveau, fastlægges. Daglig administration over længere tid er nødvendig for at opretholde et tilstrækkeligt neutrofiltal. Efter 1-2 ugers behandling kan initialdosis fordobles eller halveres afhængigt af patientens respons. Efterfølgende kan dosis justeres individuelt hver eller hver anden uge for at opretholde et gennemsnitligt neutrofiltal mellem $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Hurtigere dosisøgning kan overvejes hos patienter med svære infektioner. I kliniske studier opnåede 97 % af respondenterne fuldstændigt respons ved doser på $\leq 24 \mu\text{g/kg/døgn}$. Langtidssikkerhed er ikke påvist for filgrastim ved administration af doser over $24 \mu\text{g/kg/døgn}$ til patienter med SCN.

Administration

Medfødt, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

Patienter med hiv-infektion

Dosering

Reversering af neutropeni:

Den anbefalede initialdosis af filgrastim er 0,1 mio. IE (1 µg)/kg/døgn med optitrering til maksimalt 0,4 mio. IE (4 µg)/kg/døgn, indtil neutrofiltallet atter er normalt og kan fastholdes på dette niveau ($\text{ANC} > 2 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderede mere end 90% af patienterne på disse doser og opnåede reversering af neutropeni på 2 dage i gennemsnit.

Hos et mindre antal patienter (< 10%) var det nødvendigt at give doser på op til 1 mio. IE (10 µg)/kg/døgn for at reversere neutropeni.

Opretholdelse af normalt neutrofiltal:

Efter reversering af neutropeni fastlægges den mindste effektive dosis, der kan opretholde et normalt neutrofiltal. Det anbefales at justere initialdosis til administration hver anden dag af 30 mio. IE (300 µg)/døgn. Der kan opstå behov for yderligere dosisjustering afhængigt af patientens ANC for at opretholde et neutrofiltal på $> 2 \times 10^9/l$. I kliniske studier var det nødvendigt at give 30 mio. IE (300 µg)/døgn i 1-7 dage om ugen for at opretholde $\text{ANC} > 2 \times 10^9/l$, med en gennemsnitlig doseringshyppighed på 3 dage om ugen. For at opretholde et $\text{ANC} > 2 \times 10^9/l$ kan langtidsbehandling være nødvendig.

Administration

Reversering af neutropeni eller opretholdelse af normale neutrofiltal: Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

Ældre

I kliniske studier med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men der foreligger ingen studier specielt med denne gruppe, hvorfor der ikke kan gives specifikke dosis anbefalinger.

Nedsat nyrefunktion

Studier af filgrastim hos patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion har vist, at stoffet udviser samme farmakokinetiske og farmakodynamiske profil som hos raske mennesker. Dosisjustering er ikke nødvendigt under disse omstændigheder.

Børn med SCN og cancer

Femogtres procent af de patienter, der indgik i SCN-studieprogrammet, var under 18 år. Der sås en tydelig behandlingseffekt hos denne aldersgruppe, der omfattede de fleste patienter med medfødt neutropeni. Der var ingen forskelle i sikkerhedsprofilen hos børn, der blev behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter tyder på, at filgrastim udviser samme sikkerhed og virkning hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Dosisrekommendationerne til pædiatriske patienter er de samme som til voksne, der får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler på tværs af indikationer

Overfølsomhed

Overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, som er opstået ved initial eller efterfølgende behandling, er blevet rapporteret hos patienter i behandling med filgrastim. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Filgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

Pulmonale bivirkninger

Der er rapporteret pulmonale bivirkninger, især interstitiel lungesygdom, efter administration af G-CSF. Risikoen kan være højere hos patienter, som tidligere har haft lungeinfiltrater eller pneumoni. Lungesymptomer som hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forværring af lungefunktion kan være præliminære tegn på acute respiratory distress syndrome (ARDS). Behandlingen med filgrastim bør seponeres, og der skal gives passende behandling.

Glomerulonefritis

Der er indberettet glomerulonefritis hos patienter, der får filgrastim og pegfilgrastim. Generelt forsvinder glomerulonefritis efter dosisnedsættelse eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim. Det anbefales, at der tages urinprøver for at monitorere dette.

Kapillær lækage-syndrom

Der er indberettet kapillær lækage-syndrom, som kan være livstruende, hvis behandling forsinkes, efter indgift af G-CSF, og dette er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokonzentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær lækage-syndrom, bør monitoreres nøje og have symptomatisk standardbehandling, som kan omfatte behovet for intensiv behandling (se

pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Der er generelt rapporteret om asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruptur hos patienter og raske donorer efter administration af filgrastim. Nogle tilfælde af miltruptur var fatale. Derfor bør størrelsen af milten kontrolleres (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos donorer og/eller patienter, som klager over smerter i øvre venstre side af abdomen eller smerter yderst på skulderen. Dosisreduktioner af filgrastim kunne nedsætte eller stoppe progressionen af miltforstørrelsen hos patienter med alvorlig kronisk neutropeni, og hos 3% af patienterne blev det nødvendigt med splenektomi.

Malign cellevækst

Granulocyt-kolinstimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro*, og der kan også ses lignende effekter på nogle non-myeloide celler *in vitro*.

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi

Filgrastims sikkerhed og virkning hos patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke dokumenteret. Filgrastim er ikke indiceret til disse sygdomme. Der bør skelnes omhyggeligt mellem diagnoserne blasttransformation af kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi.

Akut myeloid leukæmi

Filgrastim bør gives med forsigtighed til patienter med sekundær AML, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos disse patienter. Filgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* patienter med AML, som er under 55 år, og som har god cytogenetik (t(8;21), t(15;17) og inv(16)), er ikke dokumenteret.

Trombocytopeni

Der er indberettet trombocytopeni hos patienter, der får filgrastim. Trombocytallet bør monitoreres nøje, især i de første få ugers behandling med filgrastim. Afbrydelse af behandlingen eller dosisreduktion af filgrastim bør overvejes hos patienter med alvorlig kronisk neutropeni, som udvikler trombocytopeni (trombocytal $< 100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

Der er påvist leukocytal på $100 \times 10^9/l$ eller derover hos færre end 5% af de cancerpatienter, som fik filgrastim i doser over 0,3 mio. IE/kg/dag ($3 \mu g/kg/dag$). Der er ikke rapporteret om bivirkninger, som er direkte relateret til denne sværhedsgrad af leukocytose. På grund af den mulige risiko for svær leukocytose, bør der foretages leukocytælling med regelmæssige mellemrum under behandlingen med filgrastim. Hvis leukocytallet overstiger $50 \times 10^9/l$ efter det forventede nadir, skal filgrastim seponeres omgående. I perioden med administration af filgrastim til mobilisering af PBPC skal filgrastim seponeres, eller dosis skal reduceres, hvis leukocytallet stiger til $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogenicitet

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der mulighed for immunogenicitet. Raterne af produktion af antistoffer mod filgrastim er generelt lave. Der opstår bindende antistoffer, som det forventes med alle biologiske midler; de har imidlertid ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet på nuværende tidspunkt.

Aortitis

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og cancerpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. øget C-reaktivt protein og øget antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF (se også pkt. 4.8).

Særlige advarsler og forholdsregler i forbindelse med komorbiditeter

Særlige forsigtighedsregler ved seglcelletræk og seglcelleanæmi

Der er rapporteret om seglcellekrise, som i visse tilfælde var fatal, ved behandling med filgrastim hos patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi. Lægen skal udvise forsigtighed ved ordination af filgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi.

Osteoporose

Det kan være nødvendigt at monitorere knogletætheden hos patienter med underliggende osteoporotiske knoglesygdomme, som får kontinuerlig behandling med filgrastim i mere end 6 måneder.

Særlige forholdsregler hos cancerpatienter

Filgrastim bør ikke bruges til at forhøje dosis af cytotoxisk kemoterapi ud over de etablerede doseringsregimer.

Risiko forbundet med øgede doser kemoterapi

Der skal iagttages særlig forsigtighed, når patienterne behandles med højdosis kemoterapi, fordi der ikke er dokumenteret forbedret tumorrespons og fordi højere doser af kemoterapeutiske stoffer kan medføre forøget toksicitet, herunder kardiale, pulmonale, neurologiske og dermatologiske effekter (se venligst den ordinerende information for de specifikke kemoterapeutiske midler, der anvendes).

Kemoterapis virkning på erythrocytter og trombocytter

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. Patienterne kan have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi på grund af muligheden for at få højere kemoterapidoser (f.eks. de højeste doser i det foreskrevne doseringsskema). Det anbefales at monitorere trombocytallet og hæmatokritværdien regelmæssigt. Der skal iagttages særlig forsigtighed, når der gives kemoterapeutiske stoffer, som er kendt for at forårsage svær trombocytopeni, som enkeltstof eller i kombination.

Det har vist sig, at sværhedsgraden og varigheden af trombocytopeni efter myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi nedsættes ved brug af PBPC, som er mobiliseret af filgrastim.

Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungecancerpatienter

I observationsstudier efter markedsføringen er myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) blevet forbundet med brug af pegfilgrastim, et alternativt G-CSF-lægemiddel, sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi hos bryst- og lungecancerpatienter. En lignende forbindelse mellem filgrastim og MDS/AML er ikke blevet observeret. Ikke desto mindre skal bryst- og lungecancerpatienter overvåges for tegn og symptomer på MDS/AML.

Andre særlige forsigtighedsregler

Der er ikke foretaget studier af filgrastims virkninger hos patienter med væsentlig nedsættelse af myeloide stamceller. Filgrastim påvirker primært neutrofile forstadier, hvor effekten er en stigning i neutrofiltallet. Hos patienter med reducerede forstadier kan neutrofilresponsen derfor være nedsat

(f.eks. hos patienter, der er behandlet med omfattende strålebehandling eller kemoterapi, eller hos patienter med knoglemarvsinfiltration af tumorer).

Der er af og til indberetninger om vaskulære lidelser, herunder venøs okklusiv sygdom og forstyrrelser i væskevolumen, hos patienter, der gennemgår højdosis kemoterapi efterfulgt af transplantation.

Der er indberettet tilfælde af graft versus host sygdom (GvHD) og dødsfald blandt patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.8 og 5.1).

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som reaktion på vækstfaktorbehandling er blevet forbundet med forbigående abnorme knoglescanninger. Det bør der tages hensyn til ved tolkning af resultaterne af knoglescanning.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter, som får foretaget mobilisering af PBPC

Mobilisering

Der findes ingen prospektive, randomiserede sammenligninger af de to anbefalede mobiliseringsmetoder hos den samme patientpopulation (filgrastim alene eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi). Graden af variation mellem individuelle patienter og mellem analysemetoder for CD34⁺ celler betyder, at direkte sammenligning mellem forskellige studier er vanskelig. Det er derfor vanskeligt at anbefale den bedste metode. Valget af mobiliseringsmetode bør overvejes under hensyntagen til det overordnede formål for behandlingen af den individuelle patient.

Tidligere eksponering for cytotoxiske stoffer

Patienter, som tidligere har fået omfattende myelosuppressiv kemoterapi, vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af PBPC til at opnå den anbefalede minimumshøst ($\geq 2 \times 10^6/\text{CD34}^+\text{celler/kg}$) eller den anbefalede acceleration i øgningen af trombocytter.

Nogle cytostatika er særligt toksiske overfor den hæmatopoietiske progenitorpool og kan have en negativ effekt på mobilisering af progenitorceller. Stoffer som melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin kan medføre nedsat høst af progenitorceller, hvis de gives i lang tid, før det forsøges at foretage mobilisering af progenitorceller. Det er dog vist, at administration af melphalan, carboplatin eller BCNU sammen med filgrastim er effektiv til at mobilisere progenitorceller. Det er tilrådeligt at planlægge proceduren for stamcellemobiliseringen tidligt i behandlingsforløbet af patienten, når en transplantation af PBPC kan forudses. Hos disse patienter bør opmærksomheden især være henledt på antallet af mobiliserede progenitorceller før administrationen af højdosis kemoterapi. Hvis høsten er utilstrækkelig i henhold til de ovennævnte kriterier, bør det overvejes at bruge andre behandlingsformer, som ikke omfatter støttebehandling med progenitorceller.

Vurdering af udbyttet af progenitorceller

Ved vurderingen af antallet af progenitorceller, som er høstet hos patienter behandlet med filgrastim, bør man især være opmærksom på kvantificeringsmetoden. Resultaterne af en flowcytometrisk analyse af antallet af CD34⁺ celler varierer afhængig af den anvendte metodologi. Anbefalinger af antal, som er baseret på undersøgelser i andre laboratorier, bør tolkes med forsigtighed.

Den statistiske analyse af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34⁺ celler og hastigheden af gendannelsen af trombocytter efter højdosis kemoterapi tyder på en kompleks, men kontinuerlig relation.

Anbefalingen af en minimumshøst på $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg er baseret på publicerede erfaringer, der har medført en adækvat hæmatologisk rekonstitution. Et større høstudbytte end dette ser ud til at kunne korreleres til hurtigere bedring, medens mindre udbytte giver langsommere bedring.

Særlige forholdsregler hos raske donorer, som får foretaget mobilisering af PBPC

Mobilisering af PBPC giver ikke nogen direkte klinisk fordel for raske donorer og skal kun anvendes ved allogen stamcelletransplantation.

Mobilisering af PBPC skal kun udføres hos donorer, der opfylder normale kliniske og laboratiørmæssige kriterier for stamcelledonation, og opmærksomheden skal specielt være rettet mod hæmatologiske værdier og infektionssygdomme.

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos raske donorer under 16 år og over 60 år. Efter administration af filgrastim og leukaferese blev der set forbigående trombocytopeni (trombocytaltal $< 100 \times 10^9/l$) hos 35% af donorerne. Blandt disse blev der rapporteret om to tilfælde af trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$, som var relateret til leukaferesen.

Hvis det er nødvendigt med mere end én leukaferese, bør man være særlig opmærksom hos donorer, som har et trombocytaltal $< 100 \times 10^9/l$ før leukaferesen. Generelt bør aferese ikke udføres, hvis trombocytaltallet er $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese bør ikke udføres hos donorer, der er i antikoagulationsbehandling, eller som har andre kendte hæmostatiske defekter.

Donorer, der får G-CSF til mobilisering af PBPC skal monitoreres, indtil deres hæmatologiske værdier er normale.

Særlige forholdsregler hos modtagere af allogene PBPC'er, som er mobiliseret med filgrastim

De nuværende data tyder på, at immunologiske interaktioner mellem det allogene PBPC-transplantat og modtageren kan være forbundet med en øget risiko for akut eller kronisk GvHD, når der sammenlignes med en knoglemarvstransplantation.

Særlige forholdsregler hos patienter med SCN

Filgrastim bør ikke gives til patienter med alvorlig kongenital neutropeni, der udvikler leukæmi eller har tegn på udvikling af leukæmi.

Blodcelletællinger

Der kan komme andre blodcelleforandringer, herunder anæmi og forbigående stigninger af myeloide progenitorceller, som kan nødvendiggøre tæt monitorering af celletal.

Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom

Man bør være særlig omhyggelig med at stille diagnosen SCN for at differentiere fra andre hæmatologiske lidelser som f.eks. aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der foretages fuldstændig blodcelletælling, herunder differentieltælling og trombocytælling, og knoglemarvsmorfologi og karyotype bør evalueres før behandlingen.

I de kliniske studier var der en lav frekvens af myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukæmi hos patienter med SCN, som blev behandlet med filgrastim (ca. 3%). Det blev kun set hos patienter med congenital neutropeni. MDS-syndromer og leukæmier er naturlige komplikationer til sygdommen, og forbindelsen til behandlingen med filgrastim er usikker. Ved gentagne rutineundersøgelser blev der senere fundet abnormaliteter, herunder monosomi 7, hos en undergruppe på ca. 12% af de patienter, som havde normal cytogenetik ved baseline. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om langtidsbehandling af patienter med SCN vil prædisponere for cytogenetiske abnormaliteter, MDS eller leukæmisk transformation. Det anbefales at udføre morfologiske og cytogenetiske knoglemarvsundersøgelser hos patienterne med regelmæssige intervaller (ca. hver 12. måned).

Andre særlige forsigtighedsregler

Årsager til forbigående neutropeni som f.eks. virusinfektioner bør udelukkes.

Hæmaturi var almindeligt forekommende og proteinuri forekom hos et mindre antal patienter. Der bør

udføres regelmæssige urinalyser for at monitorere disse bivirkninger.

Sikkerheden og virkningen hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke fastlagt.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med hiv-infektion

Blodcelletal

Det absolutte neutrofilantal (ANC) skal kontrolleres ofte, specielt i de første uger af behandlingen med filgrastim. Nogle patienter responderer med en hurtig stigning i neutrofilantallet allerede efter den første filgrastimdosis. Det anbefales at bestemme ANC dagligt i de første 2-3 dage under behandlingen med filgrastim. Derefter anbefales det at bestemme ANC mindst to gange ugentligt i de første 2 uger og derefter en gang ugentligt eller en gang hver anden uge under resten af behandlingen. Under intermitterende behandling med 30 mio. IE (300 µg) filgrastim/dag kan der ses store udsving i patientens ANC. Det anbefales at tage blodprøver til bestemmelse af ANC umiddelbart før, der gives en ny filgrastimdosis for at kontrollere patientens trough og nadir ANC.

Risiko forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressive lægemidler. Da de patienter, som er i behandling med filgrastim, har mulighed for at få højere doser og flere kombinationer af disse lægemidler, kan de have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at kontrollere blodtallene regelmæssigt (se ovenfor).

Infektioner og maligne sygdomme, som forårsager myelosuppression

Neutropeni kan skyldes opportunistiske infektioner i knoglemarven som f.eks. *Mycobacterium avium* kompleks eller maligne sygdomme som f.eks. lymfomer. Hos de patienter, som har kendte knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, bør det overvejes at behandle den underliggende sygdom på passende måde i tillæg til behandlingen af neutropeni med filgrastim. Filgrastims effekt på neutropeni, som skyldes knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, kendes ikke.

Hjælpstoffer

Sorbitol (E420)

Zefylti indeholder sorbitol (E420). Patienter med arvelig fruktoseintolerans (HFI) må ikke få dette lægemiddel, medmindre det er strengt nødvendigt.

Spædbørn og småbørn (under 2 år) er måske endnu ikke diagnosticeret med arvelig fruktoseintolerans (HFI). Lægemidler (indeholdende sorbitol/fruktose), der gives intravenøst, kan være livstruende og bør kontraindiceres i denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes nogen alternativer.

Der skal optages en detaljeret anamnese med hensyn til HFI-symptomer for hver patient, før de får dette lægemiddel.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. fyldt injektionssprøjte, dvs. det er stort set 'natriumfrit'.

Polysorbat 80 (E433)

Dette lægemiddel indeholder 0,02 mg polysorbat 80 i hver fyldt sprøjte. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Filgrastims sikkerhed og virkning, når det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi, er ikke endeligt klarlagt. I betragtning af de hurtigt delende myeloide cells følsomhed over for myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi bør filgrastim ikke anvendes i tidsrummet fra 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi. Præliminær dokumentation fra et mindre antal patienter, der blev behandlet samtidig med filgrastim og 5-fluorouracil, tyder på, at sværhedsgraden af neutropeni kan tage til.

Mulig interaktion med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er ikke blevet undersøgt i kliniske studier.

Da lithium øger frisætningen af neutrofile granulocytter, vil det sandsynligvis forstærke effekten af filgrastim. En specifik studie af denne interaktion er ikke udført, men der foreligger ingen dokumentation, der viser, at en sådan interaktion skulle være skadelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af filgrastim til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet. I kaniner blev der observeret forhøjet tab af embryoner og maternal toksicitet ved eksponeringer mange gange højere end den kliniske eksponering (se pkt. 5.3). Der er rapporter i litteraturen, som har påvist, at filgrastim passerer placenta hos gravide kvinder. Filgrastim er ikke anbefalet under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om filgrastim/dets metabolitter udskilles i human mælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for nyfødte/spædbørn. Det skal beslutes, om amning eller behandling med filgrastim skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Filgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Filgrastim kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed efter administration af filgrastim (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest alvorlige bivirkninger, der kan opstå under behandling med filgrastim omfatter: anafylaktisk reaktion, alvorlige pulmonale bivirkninger (herunder interstitiel pneumoni og ARDS), kapillær lækage-syndrom, alvorlig splenomegali/miltruptur, transformation til myelodysplastisk syndrom eller leukæmi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter, der modtager allogen knoglemarvstransplantation eller transplantation af perifere blodstamceller samt seglcellekrise hos patienter med seglcelleanæmi.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er pyreksi, muskuloskeletale smerter (som inkluderer knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteterne, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale brystsmerter, nakkesmerter), anæmi, opkastning og kvalme. I kliniske forsøg med cancerpatienter var muskuloskeletale smerter milde eller moderate hos 10 % og svære hos 3 % af patienterne.

Tabelinddelt resumé af bivirkninger

Data i tabellen nedenfor beskriver bivirkninger, der er indberettet fra kliniske studier og ved spontan indberetning. Bivirkningerne er anført inden for hver hyppighedsgruppering efter faldende alvorlighedsgrad.

Tabel 2: Liste over bivirkninger

MedDRA systemorganklas se	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.00 0)
Infektioner og parasitære sygdomme		Sepsis Bronkitis Infektion i øvre luftveje Urinvejsinfektion		
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni Anæmi ^c	Splenomegali ^a Lavt hæmoglobin ^e	Leukocytose ^a	Miltruftur ^a Seglcelleanæmi med seglcellekrise Ekstramedullær hæmatopoiese
Immunsystemet			Overfølsomhed Lægemiddelove rfølsomhed ^a Graft versus vært-sygdom ^b	Anafylatisk reaktion
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit ^c Forhøjet lactatdehydrogena se i blodet	Hyperurikæmi Forhøjet urinsyre i blodet	Nedsat blodglucose Pseudopodagra ^a (chondrocalcinose pyrophosphat) Forstyrrelser i væskebalance
Psykiske forstyrrelser		Insomnia		
Nervesystemet	Hovedpine ^a	Svimmelhed Hypoæstesi Paræstesi		
Vaskulære sygdomme		Hypertension Hypotension	Veno-okklusiv sygdom ^d	Kapillær lækage- syndrom ^a Aortitis
Luftveje, thorax og mediastinum		Hæmoptyse Dyspnø Hoste ^a Orofaryngeale smerter ^{a,c} Epistaksi	Acute respiratory distress syndrome ^a Respirationssvigt ^a Lungeødem ^a Pulmonal hæmoragi Interstitiel lungesygdom ^a Lungeinfiltration ^a Hypoksi	
Mave-tarm- kanalen	Diarré ^{a,c} Opkastning ^{a,c} Kvalme ^a	Smerter i munden Forstoppelse ^e		
Lever og galdeveje		Hepatomegali Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Forhøjet aspartataminotra nsferase Forhøjet gammaglutamyl transferase	

MedDRA systemorganklas se	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Hud og subkutane væv	Alopeci ^a	Udslæt ^a Erytem	Maculo- papuløst udslæt	Kutan vaskulitis ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskel- og knoglesmerter ^c	Muskelspasmer	Osteoporose	Nedsat knogletæthed Forværring af rheumatoid arthritis
Nyrer og urinveje		Dysuri Hæmaturi	Proteinuri	Glomerulonefritis Urinanormalitet
Almene symptomer og reaktioner på administrationss stedet	Træthed ^a Slimhinde- inflammation ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Smerter ^a Asteni ^a Utilpashed ^e Perifert ødem ^e	Reaktion på injektionsstedet	
Traumer, forgiftninger og Behandlingskom plikationer		Transfusionsreakt ion ^e		

^a Se afsnit c (Beskrivelse af udvalgte bivirkninger)

^b Der er indberettet GvHD og dødsfald hos patienter efter allogen knoglemarvstransplantation (se afsnit c)

^c Inkluderer knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel- og knoglesmerter, muskel- og knoglesmerter i brystet, nakkesmerter

^d Der blev observeret tilfælde efter markedsføring hos patienter, der fik knoglemarvstransplantation eller mobilisering af PBPC

^e Bivirkninger med større forekomst hos filgrastim-patienter sammenlignet med placebo er forbundet med følgerne fra den underliggende malignitet eller cytotoxisk kemoterapi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypersensitivitet

Der er i kliniske forsøg og efter markedsføring af produktet rapporteret om overfølsomhedslignende reaktioner, herunder anafylaksi, udslæt, urticaria, angioødem, dyspnø og hypotension, der opstod ved første behandling eller efterfølgende behandlinger. Rapporterne var generelt hyppigere efter i.v. indgift. Symptomerne er i nogle tilfælde vendt tilbage efter gentagen eksponering, hvilket tyder på en kausal sammenhæng. Filgrastim bør seponeres permanent hos patienter, som får en alvorlig allergisk reaktion.

Pulmonale bivirkninger

Der er i kliniske studier og efter markedsføringen rapporteret om pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel lungesygdom, lungeødem og lungeinfiltrationer. I nogle tilfælde har det udviklet sig til respirationssvigt eller acute respiratory distress syndrome (ARDS), som kan være fatalt (se pkt. 4.4).

Splenomegali og miltruptur

Der er indberettet tilfælde af splenomegali og miltruptur efter administration af filgrastim. I nogle tilfælde var miltruptur dødeligt (se pkt. 4.4).

Kapillær lækage-syndrom

Der er indberettet tilfælde af kapillær lækage-syndrom i forbindelse med anvendelse af granulocyt-kolonistimulerende faktor. Generelt er disse opstået hos patienter med fremskredne maligne sygdomme eller sepsis og hos patienter, der har fået flere kemoterapeutika, eller som har gennemgået aferese (se pkt. 4.4).

Kutan vaskulitis

Der er rapporteret om kutan vaskulitis hos patienter, der er behandlet med filgrastim. Den underliggende mekanisme i forbindelse med kutan vaskulitis hos patienter, der er behandlet med filgrastim er ukendt. Kutan vaskulitis er rapporteret hos 2% af SCN-patienter under langvarig anvendelse.

Leukocytose

Der blev set leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) hos 41% af donorerne og forbigående trombocytopeni (trombocyt $< 100 \times 10^9/l$) hos 35% af donorerne efter filgrastimbehandling og leukaferese (se pkt. 4.4).

Sweets syndrom

Der er rapporteret om tilfælde af Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) hos patienter, som blev behandlet med filgrastim.

Pseudopodagra (chondrocalcinose pyrophosphat)

Der er rapporteret om pseudopodagra (chondrocalcinose pyrophosphat) hos cancerpatienter, som blev behandlet med filgrastim.

GvHD

Der har været rapporter om GvHD og fataliteter hos patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter viser, at sikkerheden og virkningen af filgrastim er ens hos voksne og børn, der får kemoterapi med cytotoxika, hvilket tyder på, at der ikke er nogen aldersrelaterede forskelle i farmakokinetikken for filgrastim. Den eneste konsekvent rapporterede bivirkning var muskel- og knoglesmerter, hvilket ikke adskiller sig fra erfaringen med den voksne population.

Der er ikke tilstrækkelige data til yderligere at evaluere anvendelse af filgrastim til børn.

Andre specielle populationer

Ældre patienter

Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle for så vidt angår sikkerheden eller virkningen hos patienter over 65 år sammenlignet med yngre voksne (> 18 år) patienter, der fik kemoterapi med cytotoxika. De kliniske erfaringer har ikke vist nogen forskelle i respons mellem ældre patienter og yngre voksne patienter.

Der er ikke tilstrækkelige data til at evaluere anvendelsen af filgrastim til ældre patienter i andre godkendte indikationer for filgrastim.

Pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

Der er indberettet tilfælde af nedsat knogletæthed og osteoporose hos pædiatriske patienter med SCN,

der fik kronisk behandling med filgrastim.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Virkningerne efter overdosering af filgrastim er ikke klarlagt.

Seponering af behandlingen medfører sædvanligvis et fald på 50 % i cirkulerende neutrofile granulocytter i løbet af 1-2 døgn, hvorefter værdierne normaliseres i løbet af 1-7 dage.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Zefytili er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF er et glycoprotein, der regulerer dannelse og frigivelse af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Filgrastim indeholder r-metHuG-CSF, og det udvirker markante stigninger i neutrofiltallet i perifert blod i løbet af 24 timer samt mindre stigninger i antallet af monocytter. Hos nogle patienter med SCN kan filgrastim også fremkalde en mindre stigning i antallet af cirkulerende eosinofile og basofile blodlegemer i forhold til baseline, og nogle af disse patienter kan have eosinofili eller basofili før behandlingen. Ved de anbefalede doser er forhøjelse af neutrofiltal dosisafhængig. Neutrofile granulocytter dannet ved induktion af filgrastim udviser normal eller forstærket funktion, hvilket kan påvises ved tests af kemotaktisk og fagocytotisk funktion. Efter seponering af filgrastimbehandling falder det cirkulerende neutrofiltal med 50% i løbet af 1-2 dage og normaliseres inden for 1-7 dage.

Brug af filgrastim til patienter i cytotoxisk kemoterapi medfører signifikant reduktion af incidens, sværhedsgrad og varighed af neutropeni og febril neutropeni. Ligeledes medfører behandling med filgrastim signifikant reduktion af varigheden af febril neutropeni, brug af antibiotika og hospitalsindlæggelse efter behandling af akut myeloid leukæmi med induktionskemoterapi eller myeloablative terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation. Incidensen af feber og påviste infektioner blev ikke reduceret ved disse behandlinger. Feberens varighed blev ikke reduceret hos patienter, der fik myeloablative terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

Brug af filgrastim alene eller efter kemoterapi mobiliserer hæmatopoietiske stamceller til perifert blod. Disse autologe perifere blodstamceller (PBPC) kan høstes og infunderes efter højdosis cytotoxisk kemoterapi – enten i stedet for eller i tilgift til knoglemarvstransplantation. Infusion af PBPC accelererer hæmatopoietisk bedring med reduktion af varigheden for risiko for hæmoragiske komplikationer og behov for trombocytttransfusion.

Modtagere af allogene PBPC mobiliseret med filgrastim oplevede signifikant hurtigere hæmatopoietisk bedring, hvilket førte til et signifikant fald i behandlingstiden med trombocytter sammenlignet med allogen knoglemarvstransplantation. Et retrospektivt europæisk studie, der evaluerede anvendelsen af G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation hos patienter med akutte leukæmier, indikerede, at der er en øget risiko for GvHD, behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og mortalitet efter indgift af G-CSF. I et separat retrospektivt internationalt studie med patienter med akutte og kroniske myelogene leukæmier blev der ikke observeret nogen indflydelse på risikoen for GvHD, BRM og mortalitet. I en metaanalyse af

studier med allogene transplantationer, som omfattede resultaterne fra ni prospektive, randomiserede studier, otte retrospektive studier og et case-kontrolleret studie, blev der ikke påvist nogen indflydelse på risikoen for akut GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelateret mortalitet.

Tabel 3: Relativ risiko (95 % CI) for GvHD og BRM efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation

Relativ risiko (95% CI) for GvHD og BRM efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation					
Publikation	Studieperiode	N	Akut grad II-IV GvHD	Kronisk GvHD	BRM
Metaanalyse (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europæisk retrospektivt studie (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
International retrospektivt studie (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 Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode; i nogle studier blev GM-CSF (granulocykolo-nistimulerende faktor) anvendt.

^b Analysen omfatter patienter, der fik knoglemarvstransplantater i denne periode.

Brug af filgrastim til mobilisering af PBPC'er hos normale donorer forud for allogen PBPC-transplantation

Hos normale donorer giver en dosis på 10 µg/kg/dag administreret subkutan i 4 til 5 på hinanden følgende dage mulighed for at opsamle $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ celler/kg modtagerens kropsvægt hos størstedelen af donorerne efter to leukafereser.

Når filgrastim gives til børn eller voksne med SCN (svær medfødt, cyklisk og idiopatisk neutropeni), opnås en vedvarende stigning i det absolutte neutrofilantal i perifert blod og en reduktion af forekomsten af infektioner og lignende hændelser.

Når filgrastim gives til patienter med hiv-infektion, fastholdes et normalt neutrofilantal, hvilket øger muligheden for at give den planlagte dosis af antiviral og/eller myelosuppressiv medicin. Der er ikke påvist øget hiv-replikation hos patienter med hiv-infektion, der får filgrastim.

Som andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF udvist in vitro-stimulerende egenskaber i humane endotelceller.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Clearance af filgrastim udviser førsteordens farmakokinetik efter både subkutan og intravenøs administration. Filgrastims eliminationshalveringstid er ca. 3,5 timer med en clearancehastighed på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion af filgrastim over maksimalt 28 døgn hos patienter i restitution efter autolog knoglemarvstransplantation viste sammenlignelige eliminationshalveringstider og ingen tegn på akkumulering. Der er en positiv lineær korrelation mellem dosis og serumkoncentration af filgrastim, uanset om det blev administreret intravenøst eller subkutan. Efter subkutan administration af de anbefalede doser opretholdtes en serumkoncentration på over 10 ng/ml i 8-16 timer. Fordelingsvolumenet i blod er ca. 150 ml/kg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Filgrastim blev undersøgt i studier af toksiciteten efter gentagne doser af op til 1 års varighed, hvor der blev observeret ændringer, som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkninger, herunder stigninger i leukocytter, myeloid hyperplasi i knoglemarv, ekstramedullær granulopoiese og forstørret milt. Alle disse ændringer forsvandt efter seponering af behandlingen.

Virkningerne af filgrastim på den prænatale udvikling er undersøgt på rotter og kaniner. Intravenøs (80 µg/kg/dag) administration af filgrastim til kaniner under organogenese var maternelt toksisk, og

der blev observeret øget spontan abort, tab efter implantation og reduceret gennemsnitlig levende kuldstørrelse og fostervægt.

Baseret på de rapporterede data for et andet filgrastim-produkt, der ligner referenceproduktet, blev der observeret sammenlignelige fund samt en stigning i fostermisdannelser ved 100 µg/kg/dag – en maternelt toksisk dosis, der svarede til en systemisk eksponering på cirka 50-90 gange de eksponeringer, der observeres hos patienter, som behandles med den kliniske dosis på 5 µg/kg/dag. Niveaueet for ingen observeret skadelig virkning for embryofetal toksicitet i dette studie var 10 µg/kg/dag, hvilket svarede til en systemisk eksponering på ca. 3,5 gange den eksponering, der blev observeret hos patienter, der blev behandlet med den kliniske dosis.

Hos drægtige rotter blev der ikke observeret nogen maternel eller føtal toksicitet i doser på op til 575 µg/kg/dag. Rotteunger, der fik filgrastim administreret i den perinatale periode og under laktation, udviste forsinkelse i ekstern differentiering og vækstforsinkelse (≥ 20 µg/kg/dag) og let nedsat overlevelsesrate (100 µg/kg/dag).

Filgrastim havde ingen observeret virkning på han- eller hunrotters fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetat
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80 (E433)
Vand til injektionsvæsker
Nitrogengas

6.2 Uforligeligheder

Zefylti må ikke fortyndes med en opløsning af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektion.

Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer, medmindre det er fortyndet i en opløsning af glukose 50 mg/ml (5%) (se pkt. 6.6).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den fortyndede infusionsvæske er påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringstider og -forhold brugerens ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i yderkartonen for at beskytte den mod lys.

Inden for holdbarhedsperioden og med henblik på ambulant brug kan patienten tage produktet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode på op til 72 timer. Efter denne periode må produktet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fylt sprøjte af type I-glas med en permanent fastgjort kanyle af rustfrit stål i spidsen og trykte markeringer for gradueringer fra 0,1 ml til 1 ml (større gradueringer ved 0,1 ml og mindre gradueringer ved 0,025 ml op til 1 ml).

Hver fyldt sprøjte indeholder 0,5 ml opløsning.

Zefylti fås i pakninger med 1 fyldt sprøjte og 5 fyldte sprøjter, med eller uden kanylebeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes.

Zefylti indeholder ingen konserveringsmidler. På grund af den mulige risiko for mikrobiel kontaminering er de fyldte sprøjter med zefylti kun til engangsbrug.

Fortynding før administration (valgfrit).

Hvis det er nødvendigt, kan zefylti fortyndes i 5% glukose.

Fortynding til en endelig koncentration på mindre end 0,2 mio. IE/ml (2 µg/ml) anbefales ikke på noget tidspunkt.

Til patienter, der er behandlet med filgrastim, som er fortyndet til en koncentration under 1,5 mio. IE (15 µg) pr. ml, bør der tilsættes humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Eksempel: Ved et slutvolumen til injektion på 20 ml bør der ved totaldoser af filgrastim på mindre end 30 mio. IE (300 µg) tilsættes 0,2 ml 20 mg/ml (20 %) human albumininfusionsvæske Ph. Eur.

Fortyndet i 5% glukoseopløsning er zefylti kompatibel med glas og polypropylen.

Brug af den fyldte sprøjte med kanylebeskyttelse

Kanylebeskytteren dækker kanylen efter injektion for at forhindre skader med nålestik. Det påvirker ikke sprøjtens normale funktion. Tryk stemplet langsomt og jævnt i bund til hele dosis er givet, og stemplet ikke kan trykkes længere ned. Mens trykket bevares på stemplet, fjernes sprøjten fra patienten. Kanylebeskytteren dækker kanylen, når stemplet slippes.

Brug af den fyldte sprøjte uden kanylebeskyttelse

Den fyldte sprøjte uden nålesikkerhedsbeskyttelse skal administreres under opsyn af en læge.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prag,
Tjekkiet

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12 February 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING
OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OGFREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-liste), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zefylti 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt sprøjte på 0,5 ml indeholder 30 mio. IE filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumacetat, polysorbat 80 (E433), sorbitol (E420), nitrogengas og vand til injektionsvæsker. Se
indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske/infusionsvæske

1 fyldt sprøjte med nålesikkerhedsbeskyttelse.
5 fyldte sprøjter med nålesikkerhedsbeskyttelse.
1 fyldt sprøjte uden nålesikkerhedsbeskyttelse.
5 fyldte sprøjter uden nålesikkerhedsbeskyttelse.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Subkutan eller intravenøs brug.
Må ikke rystes.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet. Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte den mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prag,
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zefylti 30 mio. IE/0,5 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT SPRØJTE MED KANYLEBESKYTTELSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Zefylti 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
filgrastim
Anvendes SC eller IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Yderkarton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zefylti 48 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt sprøjte på 0,5 ml indeholder 48 mio. IE filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumacetat, polysorbat 80 (E433), sorbitol (E420), nitrogengas og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske/infusionsvæske

1 fyldt sprøjte med nålesikkerhedsbeskyttelse.
5 fyldte sprøjter med nålesikkerhedsbeskyttelse.
1 fyldt sprøjte uden nålesikkerhedsbeskyttelse.
5 fyldte sprøjter uden nålesikkerhedsbeskyttelse.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Subkutan eller intravenøs brug.
Må ikke rystes.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet. Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte den mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600 Prag
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zefylti 48 mio. IE/0,5 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT SPRØJTE MED KANYLEBESKYTTELSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Zefylti 48 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
filgrastim
Anvendes SC eller IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zefylti 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Zefylti 48 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
filgrastim

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge zefylti
3. Sådan skal du bruge zefylti
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zefylti er en vækstfaktor (granulocyt-kolonistimulerende faktor) for hvide blodlegemer og tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes cytokiner. Vækstfaktorer er proteiner, der produceres naturligt i kroppen, men de kan også fremstilles ved hjælp af bioteknologi og anvendes som et lægemiddel. Zefylti virker ved at stimulere knoglemarven til at producere flere hvide blodlegemer.

Antallet af hvide blodlegemer kan falde (neutropeni) af flere årsager og gør kroppen mindre i stand til at bekæmpe infektioner. Zefylti stimulerer knoglemarven til at producere nye, hvide blodlegemer hurtigt.

Zefylti kan bruges:

- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter behandling med kemoterapi for at hjælpe med at forhindre infektion;
- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter knoglemarvstransplantation for at hjælpe med at forhindre infektion;
- inden højdosis kemoterapi for at få knoglemarven til at producere flere stamceller, der kan indsamles og gives til dig igen efter behandlingen. De kan tages fra dig selv eller fra en donor. Stamcellerne går bagefter tilbage ind i knoglemarven og producerer blodceller.
- til at øge antallet af hvide blodlegemer, hvis du lider af svær kronisk neutropeni for at hjælpe med at forhindre infektion
- til patienter med fremskreden hiv-infektion for at hjælpe med at mindske risikoen for infektion.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge zefylti

Brug ikke zefylti:

- hvis du er allergisk over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i zefylti (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger zefylti.

Fortæl det til lægen, inden du starter på behandlingen, hvis du har:

- seglcelleanæmi, da dette lægemiddel kan forårsage seglcellekrise.
- osteoporose (knoglesygdom).

Tal straks med lægen under behandling med zefylti, hvis du:

- får pludselige tegn på allergi, såsom udslæt, kløe eller nældefeber på huden, hævelse i ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, stakåndethed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, da det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed).
- får hævelser i ansigt eller hævede ankler, blod i urinen eller brun urin, eller hvis du bemærker, at du ikke lader vandet så ofte, som du plejer (glomerulonefritis).
- får smerter i øverste venstre side af maven, smerter under brystkassen i venstre side eller yderst på skulderen (dette kan være symptomer på forstørret milt (spenomegali) eller muligvis bristet milt).
- bemærker usædvanlig blødning, eller at du lettere får blå mærker (dette kan være symptomer på et lavere antal blodplader (trombocytopeni), hvor blodet har nedsat evne til at størkne).

Inflammation i aorta (det store blodkar, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen) er sjældent blevet rapporteret hos kræftpatienter og raske donorer. Dette er indberettet sjældent hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

Manglende reaktion på filgrastim

Hvis du ikke reagerer på behandlingen med filgrastim, eller hvis en reaktion på behandlingen ikke kan opretholdes, vil din læge undersøge årsagen, herunder om du har udviklet antistoffer, der kan neutralisere aktiviteten af filgrastim.

Din læge vil måske overvåge din tilstand nøje, se punkt 4 i indlægssedlen.

Hvis du har svær kronisk neutropeni, kan du være i risiko for at udvikle blodkræft (leukæmi, myelodysplastisk syndrom (MDS)). Du bør tale med din læge om risikoen for at udvikle blodkræft, og hvilke undersøgelser der skal udføres. Hvis du får eller med sandsynlighed kan udvikle blodkræft, må du ikke bruge zefylti, medmindre lægen siger det.

Hvis du er stamcelledonor, skal du være mellem 16 og 60 år.

Vær særlig forsigtig med andre produkter, der stimulerer de hvide blodlegemer

Zefylti er et lægemiddel i en gruppe af produkter, der stimulerer produktionen af de hvide blodlegemer. Din læge skal altid notere præcist, hvilket lægemiddel du bruger.

Brug af andre lægemidler sammen med Zefylti

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Zefylti er ikke blevet testet hos gravide kvinder eller kvinder, der ammer.

Zefylti anbefales ikke under graviditet.

Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du:

- er gravid eller ammer;
- har mistanke om, at du er gravid; eller
- planlægger at blive gravid.

Hvis du bliver gravid under behandling med zefylti, skal du fortælle det til lægen. Hvis lægen ikke giver dig andre anvisninger, skal du stoppe med at amme, hvis du bruger zefylti.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zefylti kan i mindre grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Det tilrådes, at du venter og ser, hvordan du har det, når du har taget dette lægemiddel, før du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Zefylti indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. fyldt injektionssprøjte, dvs. det er stort set 'natriumfrit'.

Zefylti indeholder polysorbat 80 (E433)

Dette lægemiddel indeholder 0,02 mg polysorbat 80 i hver fyldt sprøjte. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

Zefylti indeholder sorbitol (E420)

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol (E420) pr. ml.

Sorbitol (E420) er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), som er en sjælden arvelig sygdom, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger.

De skal fortælle det til lægen, inden du får dette lægemiddel, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere kan indtage sukkerholdig mad eller drikke, fordi barnet bliver dårligt, kaster op eller får ubehagelige virkninger som f.eks. oppustethed, mavekramper eller diarré.

3. Sådan skal du bruge zefylti

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvordan gives zefylti, og hvor meget skal jeg have?

Zefylti gives normalt som en daglig indsprøjtning i vævet lige under huden (kaldes en subkutan injektion). Det kan også gives som en daglig langsom indsprøjtning i en vene (kaldes en intravenøs infusion). Den normale dosis afhænger af din sygdom og vægt. Din læge vil fortælle dig, hvor meget zefylti du skal have.

Patienter der får knoglemarvstransplantation efter kemoterapi:

Du vil normalt få din første dosis zefylti mindst 24 timer efter kemoterapi og mindst 24 timerefter

knogletransplantationen.

Du eller dine plejere kan lære, hvordan injektioner under huden gives, så du kan fortsætte din behandling derhjemme. Du må imidlertid ikke forsøge at gøre dette, medmindre du er blevet grundigt instrueret og oplært i det af sundhedspersonalet.

Hvor længe skal jeg tage Zefylti?

De skal tage Zefylti, indtil antallet af hvide blodlegemer er normale. Du vil regelmæssigt få taget blodprøver for at måle antallet af hvide blodlegemer i din krop. Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Zefylti.

Brug til børn

Zefylti bruges til at behandle børn, der får kemoterapi, eller som har et meget lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni). Dosering til børn, der får kemoterapi, er den samme som til voksne.

Hvis du har brugt for meget Zefylti

Du må ikke øge dosen, som din læge har fastsat til dig. Hvis du tror, at du har injiceret mere, end du burde, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at bruge Zefylti

Hvis du har sprunget en indsprøjtning over eller injiceret en for lille dosis, skal du kontakte din læge hurtigst muligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Giv din læge besked med det samme under behandlingen:

- hvis du får en allergisk reaktion, herunder svækkelse, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær, hævelse i ansigtet (anafylaksi), hududslæt, kløende udslæt (urticaria), hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller svælg (angioødem) eller kortåndethed (dyspnø).
- hvis du får hoste, feber og vejrtrækningsbesvær (dyspnø), da dette kan være tegn på akut lungesvigt (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)).
- hvis du får nyreskade (glomerulonefritis). Der er set nyreskade hos patienter, der får filgrastim. Ring straks til lægen, hvis du bliver hævet i ansigtet eller anklerne, hvis der er blod i din urin, eller urinen er brun, eller hvis du skal lade vandet mindre hyppigt end normalt.
- hvis du får en eller en kombination af følgende bivirkninger:
 - hævelse eller opsvulmethed, der kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, opsvulmet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed.Disse symptomer opstår generelt hurtigt.

Det kan være symptomer på en tilstand, der kaldes for ”kapillærlækage-syndrom”, som medfører, at der siver blod fra de små blodkar ud i kroppen. Denne tilstand kræver øjeblikkelig medicinsk behandling.

- hvis du får en kombination af de følgende symptomer:
 - feber eller kulderystelser eller kuldefølelse, høj hjerterefrekvens, forvirring eller desorientering, stakåndethed, ekstreme smerter eller ubehag, og klam eller svedende hud.

Dette kan være symptomer på en tilstand som kaldes ”sepsis” (kaldes også blodforgiftning), som er en alvorlig infektion med inflammatorisk respons i hele kroppen, der kan være livstruende, og kræve akut lægehjælp.

- hvis du får smerter i øverste venstre del af maven, smerter under brystkassen i venstre side eller yderst på skulderen, da der kan være et problem med din milt (forstørret milt (splenomegali) eller milten kan bryde)
- hvis du er i behandling for svær kronisk neutropeni og du har blod i urinen (hæmaturi). Din læge vil muligvis kontrollere din urin regelmæssigt, hvis du får denne bivirkning, eller hvis der

konstateres protein i din urin (proteinuri).

En almindelig bivirkning ved filgrastim er smerter i muskler eller knogler (muskuloskeletale smerter), hvilket kan lindres med almindelig smertestillende medicin (analgetika). Hos patienter, der får foretaget stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, kan der forekomme graft versus host-sygdom (GvHD) – dette er en reaktion fra donorcellerne mod den patient, der får transplanteret. Tegn og symptomer omfatter udslæt på håndfladerne eller under fødderne og sår i munden, tarmene, leveren, huden eller i øjne, lunger, skede og led.

Hos raske stamcelledonorer kan der observeres en stigning i antallet af hvide blodlegemer (leukocytose) og et fald i antal blodplader, hvilket nedsætter blodets evne til at størkne (thrombocytopeni). Din læge vil overvåge disse symptomer.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Nedsat blodcelletal som reducerer blodets evne til at størkne (trombocytopeni)
- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- Hovedpine
- Diarré
- Opkastning
- Kvalme
- Usædvanligt hårtab eller udtynding af håret (alopeci)
- Træthed
- Ømhed og hævelse i mave-tarm-kanalens indvendige lag, som går fra munden til anus (slimhindeinflammation)
- Feber (pyreksi)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Betændelse i lungerne (bronkitis)
- Infektion i de øvre luftveje
- Urinvejsinfektion
- Nedsat appetit
- Søvnbesvær (insomnia)
- Svimmelhed
- Nedsat følesans, særligt i huden (hypoæstesi)
- Snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder (paræstesi)
- Lavt blodtryk (hypotension)
- Højt blodtryk (hypertension)
- Hoste
- Ophostning af blod (hæmoptyse)
- Smerter i mund og svælg (orofaryngeale smerter)
- Næseblod (epistaksi)
- Forstoppelse
- Smerter i munden
- Forstørret lever (hepatomegali)
- Udslæt
- Rødmen i huden (erytem)
- Muskelspasmer
- Smerter ved vandladning (dysuri)
- Brystsmerter
- Smerter
- Generel svækkelse (astheni)
- Generel utilpashed
- Hævelse af hænder og fødder (perifert ødem)

- Stigning i visse enzymer i blodet
- Ændringer i blodets kemiske sammensætning
- Reaktion på transfusion

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Stigning i antallet af hvide blodlegemer (leukocytose)
- Allergisk reaktion (overfølsomhed)
- Afstødning af transplanteret knoglemarv (graft versus host-sygdom)
- Høje urinsyreniveauer i blodet der kan medføre gigt (hyperurikæmi) (stigning i urinsyre i blodet)
- Leverskade grundet blokering af de små blodkar i leveren (veno-okklusiv sygdom)
- Lungerne fungerer ikke, som de skal, hvilket giver åndenød (respirationssvigt)
- Hævelse og/eller væske i lungerne (lungeødem)
- Inflammation af lungerne (interstitiel lungesygdom)
- Unormale røntgenbilleder af lungerne (lungeinfiltration)
- Blødning fra lungerne (pulmonal hæmoragi)
- Manglende optagelse af ilt i lungerne (hypoksi)
- Ujævnt hududslæt (maculo-papuløst udslæt)
- Sygdom der forårsager, at knoglerne bliver mindre tætte, gør dem svagere, mere skrøbelige med større sandsynlighed for at brække (osteoporose)
- Smerter på indsprøjtningstedet

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Kraftige smerter i knogler, bryst, mave-tarm-kanalen eller led (seglcellekrise)
- Pludselig livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- Smerter og hævelse af led, der minder om gigt (pseudopodagra)
- Ændring i hvordan kroppen regulerer væske i kroppen, som kan medføre oppustethed (forstyrrelser i væskebalancen)
- Betændelse i blodkarrene i huden (kutan vaskulitis)
- Blommefarvede, hævede, smertefulde sår på ben og arme og nogle gange i ansigtet eller på halsen, med feber (Sweets syndrom)
- Forværring af leddegigt
- Usædvanlige ændringer i urin
- Formindsket knogletæthed
- Betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se punkt 2
- dannelse af blodlegemer uden for knoglemarven (ekstramedullær hæmatopoiese).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte den mod lys.

Inden for holdbarhedsperioden og med henblik på ambulant brug kan patienten tage produktet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode på op til 72 timer. Efter denne periode må produktet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zefylti indeholder:

- Zefylti 30 mio. IE/0,5 ml opløsning til injektion/infusion: Hver fyldt sprøjte indeholder 30 millioner enheder (mio. IE), 300 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (svarende til 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 mio. IE/0,5 ml opløsning til injektion/infusion: Hver fyldt sprøjte indeholder 48 millioner enheder (mio. IE), 480 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (svarende til 0,96 mg/ml).
- De øvrige indholdsstoffer er natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 80 (E433), nitrogengas og vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 ”Zefylti indeholder sorbitol (E420), polysorbat 80 (E433) og natrium”

Udseende og pakningsstørrelser

Zefylti er en klar farveløs eller let gullig opløsning til injektion/infusion i en fyldt sprøjte af glas med en injektionskanyale (rustfrit stål) med og uden kanyalebeskyttelse.

Zefylti fås i pakninger med 1 og 5 fyldte sprøjter med nålesikkerhedsbeskyttelse og uden nålesikkerhedsbeskyttelse. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prag,
Tjekkiet

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret 09/2025

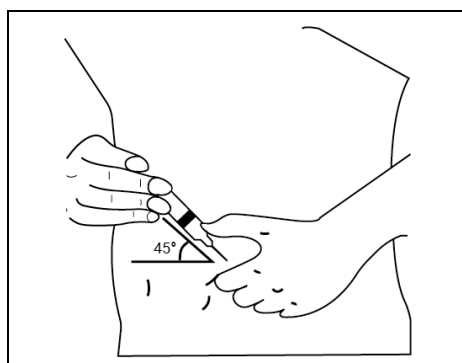
Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Instruktioner om, hvordan du injicerer dig selv.

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan du injicerer dig selv med Zefylti. **Det er vigtigt, at du ikke forsøger at injicere dig selv, medmindre du har fået særlig oplæring af din læge eller sygeplejerske.** Zefylti leveres med en kanylebeskyttelse, og din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du bruger den. Hvis du ikke er sikker på, hvordan du skal injicere, eller hvis du har spørgsmål, så spørg din læge eller sygeplejerske om hjælp.

1. Vask dine hænder.
2. Tag sprøjten ud af emballagen, og fjern beskyttelseshætten fra injektionskanylen. Sprøjterne er præget med gradueringsringe for at muliggøre delvis brug, hvis det er nødvendigt. Hver gradueringsring svarer til et volumen på 0,025 ml. Hvis der er behov for delvis brug af en sprøjte, skal den uønskede opløsning fjernes før injektion.
3. Kontrollér udløbsdatoen på etiketten på den fyldte sprøjte (EXP). Brug den ikke, hvis datoen er overskredet den sidste dag i den viste måned.
4. Kontrollér, hvordan Zefylti ser ud. Det skal være en klar og farveløs væske. Hvis der er misfarvning, uklarhed eller partikler i den, må du ikke bruge den.
5. Rens huden på injektionsstedet med en spritserviet.
6. Lav en hudfold ved at klemme huden mellem tommel- og pegefinger.
7. Stik nålen ind i hudfolden med en hurtig, fast bevægelse.



8. Hold din hud i klemme, tryk langsomt og jævnt stemplet ned, indtil hele dosis er givet, og stemplet ikke kan trykkes længere ned. Slip ikke trykket på stemplet.
9. Efter indsprøjtning af væsken, fjern sprøjten fra din hud, mens du holder tryk på stemplet, og slip derefter din hud.
10. Giv slip på stemplet. Kanylens sikkerhedsbeskyttelse bevæger sig hurtigt for at dække kanylen.
11. Kassér ubrugt produkt eller affaldsmateriale. Brug kun hver sprøjte til én injektion.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Der må kun anvendes klare opløsninger uden partikler. Undersøg sprøjten før brug, og brug den kun, hvis den er hel, og der ikke er nogen revner eller tegn på brud, kanylebeskyttelsen er intakt og korrekt fastgjort, og kanylen ikke er udsat/bøjet.

Utilsigtet udsættelse for frostgrader påvirker ikke Zefyltis stabilitet negativt.

Sprøjter med Zefylti er kun til engangsbrug.

Fortynding før indgivelse (valgfrit).

Om nødvendigt kan Zefylti fortyndes i en glukoseopløsning på 50 mg/ml (5%). Zefylti må ikke fortyndes med opløsninger af natriumklorid.

Fortynding til en endelig koncentration < 0,2 mio. IE/ml (2 µg/ml) anbefales ikke på noget tidspunkt.

Til patienter, der behandles med filgrastim fortyndet til koncentrationer på < 1,5 mio. IE/ml (15 µg/ml), skal der tilsættes humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Et eksempel: I et slutvolumen på 20 ml skal samlede doser af filgrastim mindre end 30 mio. IE (300 µg) gives med 0,2 ml humant serumalbumin 200 mg/ml (20%) opløsning tilsat Ph. Eur.

Når filgrastim fortyndes i en glukoseopløsning på 50 mg/ml (5%), er den kompatibel med glas og polypropylen.

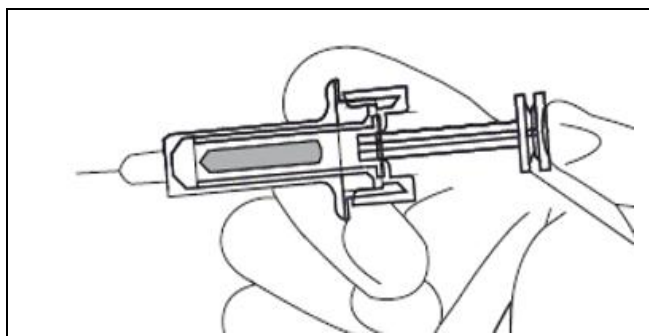
Efter fortynding: Kemisk og fysisk stabilitet ved brug af den fortyndede infusionsvæske er påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Brug af fyldt sprøjte med UltraSafe Passive Needle Guard

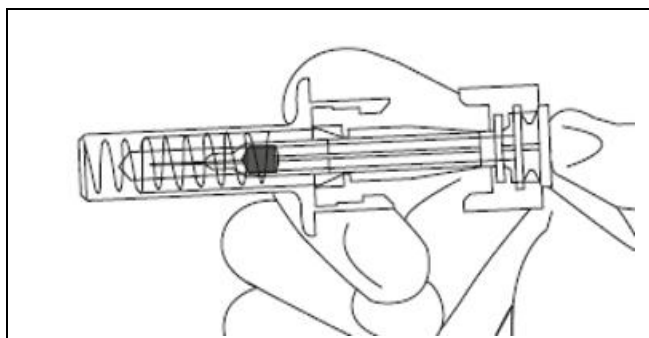
Den fyldte sprøjte har en UltraSafe Needle Guard påsat for at beskytte mod stikskader.

Når du håndterer den fyldte sprøjte, skal du holde hænderne bag kanylen.

1. Udfør injektionen ved hjælp af den teknik, der er beskrevet ovenfor.
2. Tryk stemplet ned, mens du tager fat i fingerflangen, indtil hele dosis er givet. Den passive kanylebeskyttelse aktiveres IKKE, medmindre HELE dosis er givet.



Fjern sprøjten fra din hud, slip derefter stemplet og lad nålen bevæge sig op, indtil hele kanylen er beskyttet og låser på plads..



Bortskaffelse

Ubrugte produkter eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale bestemmelser.