

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zefyalti 30 Mio.E./0,5 mL Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

Zefyalti 48 Mio.E./0,5 mL Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zefyalti 30 Mio.E./0,5 mL Lösung zur Injektion oder Infusion in einer Fertigspritze

Ein Milliliter der Lösung enthält 60 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 600 Mikrogramm [µg]) Filgrastim*.

Eine Fertigspritze enthält 30 Mio.E. (entsprechend 300 [µg]) Filgrastim in 0,5 mL (0,6 mg/mL).

Zefyalti 48 Mio.E./0,5 mL Lösung zur Injektion oder Infusion in einer Fertigspritze

Ein Milliliter der Lösung enthält 96 Millionen Einheiten (Mio.E.) (entsprechend 960 Mikrogramm [µg]) Filgrastim*.

Eine Fertigspritze enthält 48 Mio.E. (entsprechend 480 [µg]) Filgrastim in 0,5 mL (0,96 mg/mL).

* Filgrastim (rekombinanter Methionin-Humangranulozyten-koloniestimulierender Faktor) wird durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia-coli*-Zellen hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder mL der Lösung enthält 0,04 mg Polysorbat 80 (E433) und 50 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zefyalti ist angezeigt zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch myeloischer Leukämie und myelodysplastischen Syndromen) mit einer konventionellen zytotoxischen Chemotherapie behandelt werden, und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zefyalti sind bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine

zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Zefylyti ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen (PBPCs).

Bei Patienten, Kinder und Erwachsene, mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten (ANC) von $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Zefylyti angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Ereignissen zu vermindern.

Zefylyti ist angezeigt zur Behandlung von andauernder Neutropenie (ANC kleiner oder gleich $1 \times 10^9/\text{L}$) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Millionen Einheiten (Mio.E.) ($5 \mu\text{g}$)/kg/Tag. Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von $230 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (4 bis $8,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$) verwendet.

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

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

Art der Anwendung

Filgrastim kann als tägliche subkutane Injektion oder als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten nach Verdünnen mit 5- %iger Glukose-Lösung angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Die subkutane Applikation ist in den meisten Fällen vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen verabreicht wurden, ergab Hinweise auf eine möglicherweise kürzere Wirkdauer bei intravenöser Applikation. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnis für die Mehrfachdosierung ist nicht geklärt. Die Applikationsart sollte entsprechend der individuellen klinischen Situation gewählt werden.

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1 Mio.E. (10 [µg])/kg/Tag. Die erste Behandlung mit Zefylti sollte *frühestens* 24 Stunden nach Anwendung der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmarktransplantation erfolgen.

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

Tabelle 1: Tägliche Dosis von Filgrastim basierend auf der Veränderung der Anzahl neutrophiler Granulozyten

Anzahl neutrophiler Granulozyten	Dosisanpassung von Zefylti
> 1 x 10 ⁹ /L an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Reduktion auf 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg/Tag
Danach, falls die ANC 3 weitere Tage bei > 1 x 10 ⁹ /L bleibt	Filgrastim absetzen
Falls die ANC im Verlauf der Behandlung wieder auf < 1 x 10 ⁹ /L abfällt, sollte die Dosis von Zefylti wieder entsprechend den oben angegebenen Schritten erhöht werden.	
ANC = Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten (Absolute Neutrophil Count)	

Art der Anwendung

Filgrastim kann als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder 24 Stunden oder als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet werden. Zefylti sollte vor der Anwendung in 20 mL einer 5- %igen Glukose-Lösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung von PBPC beträgt 1 Mio.E. (10 µg)/kg/Tag an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Zeitpunkt der Leukapherese: Oft sind 1 oder 2 Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen notwendig sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung von PBPC nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg/Tag. Hierbei sollte die Behandlung am ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie beginnen und so lange fortgesetzt werden, bis der zu erwartende Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die ANC von < 0,5 x 10⁹/L auf > 5 x 10⁹/L ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine Leukapherese oft ausreichend. Unter anderen Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

Art der Anwendung

Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung von PBPC:

Filgrastim kann als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder als subkutane Injektion angewendet werden. Für die Infusion sollte Filgrastim vor der Anwendung in 20 mL einer 5- %igen Glukose-Lösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Filgrastim zur Mobilisierung von PBPC nach myelosuppressiver Chemotherapie:

Filgrastim sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

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

Dosierung

Zur Mobilisierung von PBPC bei gesunden Spendern sollte Filgrastim in einer Dosis von 1 Mio.E. (10 µg)/kg/Tag für 4 bis 5 aufeinanderfolgende Tage angewendet werden. Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen und, wenn notwendig, an Tag 6 fortgeführt werden, um 4×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers zu gewinnen.

Art der Anwendung

Filgrastim sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Dosierung

Kongenitale Neutropenie: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,2 Mio.E. (12 µg)/kg/Tag als Einzeldosis oder in mehreren Dosen.

Idiopathische oder zyklische Neutropenie: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg/Tag als Einzeldosis oder in mehreren Dosen.

Anpassung der Dosis: Filgrastim sollte mittels subkutaner Injektion täglich so lange angewendet werden, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von mehr als $1,5 \times 10^9$ /L erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Anzahl der neutrophilen Granulozyten sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der neutrophilen Granulozyten aufrecht zu erhalten. Nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis verdoppelt oder halbiert werden, je nach Ansprechen des Patienten. Später kann die Dosis alle 1 bis 2 Wochen individuell angepasst werden, um die Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen $1,5 \times 10^9$ /L und 10×10^9 /L zu halten. Eine schnellere Dosisanpassung kann bei Patienten mit schweren Infektionen erwogen werden. In klinischen Studien sprachen 97% der Patienten auf Dosen ≤ 24 µg/kg/Tag vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN mit Dosen über 24 µg/kg/Tag ist nicht geklärt.

Art der Anwendung

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

Bei Patienten mit HIV-Infektion

Dosierung

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio.E. (1 µg)/kg/Tag. Die Dosis kann schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio.E. (4 µg)/kg/Tag erhöht werden, bis ein normaler Neutrophilenwert ($ANC > 2 \times 10^9$ /L) erreicht ist und gehalten werden kann. In klinischen Studien sprachen mehr als 90% der Patienten auf diese Dosierung an und erreichten im Median innerhalb von 2 Tagen einen Rückgang der Neutropenie.

Bei einer kleinen Patientengruppe (weniger als 10%) waren Dosen von bis zu 1 Mio.E. (10 µg)/kg/Tag erforderlich, um einen Rückgang der Neutropenie zu erreichen

Zur Aufrechterhaltung normaler Neutrophilenwerte

Nach Rückgang der Neutropenie sollte die für einen normalen Neutrophilenwert erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Initial wird eine Dosisanpassung auf eine Gabe von 30 Mio.E. (300 µg)/Tag an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert bei $> 2 \times 10^9/L$ zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der ANC des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio.E. (300 µg)/Tag an 1 bis 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine ANC von $> 2 \times 10^9/L$ beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer ANC von $> 2 \times 10^9/L$ kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

Art der Anwendung

Zum Erreichen des Rückgangs einer bestehenden Neutropenie oder zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Filgrastim sollte als subkutane Injektion angewendet werden.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit SCN sowie Krebserkrankungen

Fünfundsechzig Prozent der im Rahmen des klinischen Studienprogramms zu SCN behandelten Patienten waren jünger als 18 Jahre. Die Wirksamkeit für diese Altersgruppe, die meist Patienten mit kongenitaler Neutropenie umfasste, wurde belegt. Für pädiatrische Patienten, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede im Sicherheitsprofil.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für alle Anwendungsgebiete

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die während der initialen oder einer nachfolgenden Behandlung auftritt, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Filgrastim behandelt

wurden. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit muss Filgrastim dauerhaft abgesetzt werden. Wenden Sie Filgrastim nicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Filgrastim oder Pegfilgrastim an.

Pulmonale Nebenwirkungen

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

Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhielten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Für gewöhnlich klangen Ereignisse einer Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder Absetzen von Filgrastim und Pegfilgrastim ab. Eine Überwachung mittels Urinanalyse wird empfohlen.

Kapillarlecksyndrom

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrome) berichtet, das bei einer verzögert stattfindenden Behandlung lebensbedrohlich sein kann. Ein Kapillarlecksyndrom ist durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration charakterisiert. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, welche die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Splenomegalie und Milzruptur

Nach Gabe von Filgrastim wurde bei Patienten und bei gesunden Spendern über Fälle von Splenomegalie berichtet, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, und über Fälle von Milzruptur. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal. Aus diesem Grund sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte bei Spendern und/oder Patienten in Betracht gezogen werden, die über linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der Schulterspitze berichten. Es wurde festgestellt, dass eine Dosisreduktion von Filgrastim das Fortschreiten der Milzvergrößerung bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie verlangsamt oder verhindert. Bei 3% der Patienten war eine Splenektomie notwendig.

Malignes Zellwachstum

Granulozyten-koloniestimulierender Faktor kann *in vitro* neben dem Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs in ähnlicher Weise *in vitro* auch das Wachstum von Zellen nicht-myeloischen Ursprungs fördern.

Myelodysplastisches Syndrom oder chronisch-myeloische Leukämie

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

Akute myeloische Leukämie

Aufgrund limitierter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit sekundärer AML sollte Filgrastim nur mit Vorsicht angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten < 55 Jahre mit *de novo* AML mit guter Zytogenetik (t (8; 21), t (15; 17) und inv (16)) sind nicht belegt.

Thrombozytopenie

Über Thrombozytopenie wurde bei Patienten berichtet, die Filgrastim erhielten. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion von Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schweren chronischen Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (Thrombozytenwerte < 100 x 10⁹/L).

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E./kg/Tag (3 µg/kg/Tag) wurden bei weniger als 5% der Krebspatienten Leukozytenzahlen von 100 x 10⁹/L und mehr beobachtet. Es sind keine direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringenden Nebenwirkungen berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, sobald die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs 50 x 10⁹/L übersteigen. Wenn Filgrastim jedoch zur Mobilisierung von PBPC verabreicht wird, sollte es abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, sobald die Leukozytenzahl auf > 70 x 10⁹/L ansteigt.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. Die Entstehungsrate von Antikörpern gegen Filgrastim ist generell niedrig. Es treten, wie bei allen Biologika erwartet, bindende Antikörper auf, die derzeit jedoch nicht mit einer neutralisierenden Aktivität assoziiert sind.

Aortitis

Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten über Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach dem Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab (siehe auch Abschnitt 4.8).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Sichelzellenanomalie und Sichelzellanämie

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Patienten mit Sichelzellenanomalie oder Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen. Daher sollten Ärzte bei der Verschreibung von Filgrastim bei Patienten mit Sichelzellenanomalie oder Sichelzellanämie Vorsicht walten lassen.

Osteoporose

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Krebspatienten

Filgrastim darf nicht angewendet werden, um die Dosierung der zytotoxischen Chemotherapeutika über das empfohlene Dosierungsschema zu erhöhen.

Risiken im Zusammenhang mit einer hochdosierten Chemotherapie

Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit hochdosierter Chemotherapie angewendet werden, da zum einen ein verbessertes Ansprechen von Tumoren nicht nachgewiesen werden konnte, andererseits hohe Dosen an Chemotherapeutika zu verstärkten toxischen Wirkungen einschließlich kardialen, pulmonalen, neurologischen und dermatologischen Wirkungen führen können (bitte beachten Sie hierzu auch die Fachinformationen der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

Auswirkungen einer Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten

Das Auftreten einer durch myelosuppressive Chemotherapie bedingten Thrombozytopenie und Anämie kann durch eine Behandlung mit Filgrastim allein nicht verhindert werden. Wegen der Möglichkeit, dass der Patient mit höheren Dosen an Chemotherapeutika behandelt wird (z. B. die im Dosierungsschema vorgesehenen Höchstdosen), kann für ihn ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Daher wird eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte und des Hämokrits empfohlen. Mit besonderer Sorgfalt sollte bei der Anwendung von Chemotherapeutika (Mono- oder Kombinationstherapie), die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können, vorgegangen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von durch Filgrastim mobilisierte PBPC den Schweregrad und die Dauer von Thrombozytopenien nach myelosuppressiver oder myeloablativer Chemotherapie verringert.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie bei Patienten mit Brust- und Lungenkrebs

In der Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurde bei Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs das Auftreten von myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) mit der Pegfilgrastim-Anwendung, einem alternativen G-CSF-Arzneimittel, in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie in Zusammenhang gebracht. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Filgrastim und MDS/AML wurde nicht beobachtet. Dennoch sollten Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs auf Anzeichen und Symptome von MDS/AML überwacht werden.

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

Gefäßkrankungen, einschließlich Venenverschlusskrankheit und Störungen des Flüssigkeitshaushalts, wurden gelegentlich bei Patienten nach hochdosierter Chemotherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation beobachtet.

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

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehenden auffälligen Befunden in den Darstellungen der

Knochen mittels bildgebender Verfahren in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die zur Mobilisierung von PBPC behandelt werden

Mobilisierung

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

Vorausgegangene Behandlung mit zytotoxischen Substanzen

Bei Patienten, die zuvor sehr exzessiv mit myelosuppressiven Therapien behandelt wurden, kann es vorkommen, dass die Mobilisierung von PBPC nicht ausreicht, um die empfohlene Mindestanzahl ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg) oder die Beschleunigung der Thrombozytengewinnung im gleichen Maße zu erreichen.

Einige zytotoxische Substanzen weisen eine besondere Toxizität auf die Blutvorläuferzellen auf und können die Mobilisierung dieser Zellen negativ beeinflussen. Werden vor der beabsichtigten Mobilisierung der Vorläuferzellen über längere Zeit Substanzen wie Melphalan, Carmustin (BCNU) und Carboplatin eingesetzt, so können diese die Ausbeute an Vorläuferzellen vermindern. Dagegen hat sich die Gabe von Melphalan, Carboplatin oder BCNU in Kombination mit Filgrastim als förderlich für die Mobilisierung der Vorläuferzellen erwiesen. Ist die Transplantation von PBPC beabsichtigt, so sollte die Mobilisierung der Vorläuferzellen in einer frühen Behandlungsphase des Patienten erfolgen. Bei solchermaßen behandelten Patienten sollte die Anzahl mobilisierter Vorläuferzellen vor Durchführung einer hochdosierten Chemotherapie besonders beachtet werden. Wenn die Ausbeuten den oben ausgeführten Kriterien zufolge nicht ausreichend sind, so sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutvorläuferzellen nicht erforderlich ist.

Überprüfung der Ausbeute an Vorläuferzellen

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

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei gesunden Spendern, die zur Mobilisierung von PBPC behandelt werden

Die Mobilisierung von PBPC bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte

nur zum Zweck allogener Stammzelltransplantationen in Erwägung gezogen werden.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim wurden bei gesunden Spendern < 16 Jahre oder > 60 Jahre nicht untersucht.

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

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

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter PBPC

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit SCN

Filgrastim darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, welche eine Leukämie entwickeln oder bei denen Anzeichen für eine leukämische Entwicklung bestehen.

Blutbild

Andere Blutbildveränderungen einschließlich Anämie und vorübergehenden Anstiegs von myeloischen Vorläuferzellen können auftreten und erfordern sorgfältige Blutbildkontrollen.

Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

Besondere Sorgfalt sollte der Diagnose von SCN gelten, um sie von anderen hämatopoetischen Erkrankungen wie aplastischer Anämie, Myelodysplasie und myeloischer Leukämie zu unterscheiden. Vor der Behandlung sollten ein großes Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozytenzählung sowie eine Untersuchung der Knochenmarksmorphologie und des Karyotyps durchgeführt werden.

Bei einer geringen Anzahl (ca. 3%) der Patienten mit SCN, die in klinischen Studien mit Filgrastim behandelt wurden, traten myelodysplastische Syndrome (MDS) oder Leukämien auf. Diese Beobachtung wurde jedoch nur bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie und MDS gemacht, und eine Leukämie ist eine natürliche Komplikation der Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim ist unsicher. Ein Kollektiv von ca. 12% der Patienten, die bei einer zytogenetischen Untersuchung am Studienbeginn normale Werte aufwiesen, zeigte bei einer routinemäßigen Wiederholung der Untersuchung Abnormalitäten, einschließlich einer Monosomie 7. Es ist zurzeit nicht bekannt, ob eine Langzeitbehandlung von SCN-Patienten das Auftreten von zytogenetischen Anomalien, MDS oder den Übergang der Krankheit in eine Leukämie begünstigt. Es

wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (ungefähr alle 12 Monate) morphologische und zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks durchzuführen.

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

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

Hämaturie trat häufig auf, Proteinurie bei einer geringen Anzahl Patienten. Zur Überwachung auf diese Ereignisse sollten regelmäßige Urinalysen durchgeführt werden.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

Blutbild

Die Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) sollte engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Einige Patienten können auf die Anfangsdosen von Filgrastim sehr schnell und mit einem erheblichen Anstieg der Anzahl neutrophiler Granulozyten reagieren. Es wird empfohlen, die ANC während der ersten 2–3 Tage der Anwendung von Filgrastim täglich zu bestimmen. Danach wird empfohlen, die ANC während der ersten beiden Wochen mindestens zweimal pro Woche und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie wöchentlich oder zweiwöchentlich zu kontrollieren. Während der intermittierenden Anwendung von 30 Mio.E. (300 µg)/Tag Filgrastim können große Schwankungen der ANC auftreten. Um den tiefsten ANC-Wert oder -Nadir eines Patienten zu bestimmen, wird empfohlen, die Blutproben zur Bestimmung der ANC unmittelbar vor der geplanten Anwendung von Filgrastim zu entnehmen.

Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel

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

Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen

Neutropenien können auch eine Folge von knochenmarkinfiltrierenden opportunistischen Infektionen wie *Mycobacterium-avium*-Komplex, oder von malignen Erkrankungen wie Lymphomen sein. Bei Patienten mit bekannter knochenmarkinfiltrierender Infektion oder maligner Erkrankung sollte, zusätzlich zur Anwendung von Filgrastim zur Behandlung der Neutropenie, eine geeignete Therapie der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden. Der Einfluss von Filgrastim auf Neutropenien, die durch knochenmarkinfiltrierende Infektionen oder maligne Erkrankungen bedingt sind, ist noch nicht ausreichend erforscht.

Sonstige Bestandteile

Sorbitol (E420)

Zefytili enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Bei Säuglingen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös verabreichte Arzneimittel (die Sorbitol/Fruktose enthalten) könnten lebensbedrohlich sein und sollten in dieser Population kontraindiziert sein, es sei

denn, es besteht ein zwingender klinischer Bedarf und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

Polysorbat 80 (E433)

Dieses Arzneimittel enthält 0,02 mg Polysorbat 80 in jeder Fertigspritze. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tage ist nicht endgültig erwiesen. Wegen der Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapie sollte Filgrastim innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach einer entsprechenden Chemotherapie nicht angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse bei einer geringen Anzahl Patienten, die gleichzeitig Filgrastim und 5-Fluorouracil erhielten, deuten darauf hin, dass das Ausmaß einer Neutropenie verstärkt sein könnte.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Beim Kaninchen wurde eine erhöhte Inzidenz einer embryonalen Letalität unter Behandlung mit einem hohen Vielfachen der klinischen Dosis sowie bei gleichzeitig vorliegender maternaler Toxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt Literaturberichte, in denen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Filgrastim könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Filgrastim kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die während der Filgrastim-Behandlung auftreten können, sind: anaphylaktische Reaktion, schwerwiegende pulmonale Nebenwirkungen (einschließlich interstitieller Pneumonie und ARDS), Kapillarlecksyndrom, schwere Splenomegalie/Milzruptur, Übergang in myelodysplastisches Syndrom oder Leukämie bei Patienten mit SCN, GvHD bei Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation oder eine Transplantation von Vorläuferzellen aus peripherem Blut erhalten, und Sichelzellkrise bei Patienten mit Sichelzellanämie.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Fieber, muskuloskelettale Schmerzen (einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettaler Schmerzen, muskuloskelettaler Brustkorbschmerzen, Nackenschmerzen), Anämie, Erbrechen und Übelkeit. In klinischen Studien bei Krebspatienten wurden muskuloskelettale Schmerzen beobachtet, welche bei 10% leicht oder mäßig und bei 3% der Patienten schwer waren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Daten in untenstehender Tabelle beschreiben die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden und aus spontanen Berichten stammen. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2: Liste unerwünschter Reaktionen

Systemorgan-klasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis Bronchitis Infektion der oberen Atemwege Harnwegsinfektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Anämie ^c	Splenomegalie ^a Hämoglobin erniedrigt	Leukozytose ^a	Milzruptur ^a Sichelzellanämie mit Krise Extramedulläre Hämatopoese
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel Überempfindlichkeit ^a GvHD ^b	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit ^c Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Hyperurikämie Harnsäure im Blut erhöht	Glucose im Blut erniedrigt Pseudogicht ^a (Pyrophosphat-Chondrocalcinose) Störung im Flüssigkeitsvolumen
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^a	Schwindelgefühl Hypästhesie Parästhesie		

Systemorgan-klasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie	Venenverschluss- krankheit ^d	Kapillarleck- syndrom ^a Aortitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptyse Dyspnoe Husten ^a Schmerzen im Oropharynx ^{a,c} Epistaxis	Akutes respiratorisches Distress-Syndrom ^a Respiratorische Insuffizienz ^a Lungenödem ^a Lungenblutung Interstitielle Lungenerkrankung ^a Lungeninfiltration ^a Hypoxie	
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Diarrhoe ^{a, c} Erbrechen ^{a,c} Übelkeit ^a	Mundschmerzen Obstipation ^c		
Leber- und Gallener- krankungen		Hepatomegalie Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Aspartatamino-trans- ferase erhöht Gamma- Glutamyl- transferase erhöht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie ^a	Ausschlag ^a Erythem	Makulo-papulöser Ausschlag	Kutane Vaskulitis ^a Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)
Skelettmuskulatur , Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskuloskelettale Schmerzen ^c	Muskelkrämpfe	Osteoporose	Knochendichte erniedrigt Verschlechterung von rheumatoider Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Hämaturie	Proteinurie	Glomerulonephritis Anomalie des Urins
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung ^a Schleimhaut- entzündung ^a Fieber	Brustkorbschmerz ^a Schmerzen ^a Asthenie ^a Unwohlsein ^c Peripheres Ödem ^c	Reaktion an der Injektionsstelle	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion ^c		

^a Siehe Abschnitt c (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

^b Es gibt Berichte über GvHD und Todesfälle bei Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation (siehe Abschnitt c).

^c einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustkorb, Nackenschmerzen.

^d Berichte nach Markteinführung bei Patienten, die sich einer Knochenmarktransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen unterziehen.

^e Unerwünschte Ereignisse mit einer höheren Häufigkeit bei Filgrastim-Patienten im Vergleich zu Placebo; wird mit den Spätfolgen der zugrundeliegenden malignen Erkrankung oder einer zytotoxischen Chemotherapie in Verbindung gebracht.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Über überempfindlichkeitsartige Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Ausschlag, Nesselfieber, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie, die nach einer Erst- oder Folgebehandlung auftraten, wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet. Insgesamt wurden diese häufiger nach intravenöser Anwendung beschrieben. In einigen Fällen traten die Symptome nach erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schwerwiegenden allergischen Reaktion dauerhaft abgesetzt werden.

Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über pulmonale Nebenwirkungen, einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration berichtet, die in einigen Fällen zu Atemstillstand oder akutem respiratorischem Distress-Syndrom (ARDS) führten, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Splenomegalie und Milzruptur

Fälle von Splenomegalie und Milzruptur wurden nach Anwendung von Filgrastim berichtet. Einige Fälle von Milzruptur waren letal (siehe Abschnitt 4.4).

Kapillarlecksyndrom

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

Kutane Vaskulitis

Nach Markteinführung wurde über kutane Vaskulitis bei Patienten berichtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Der Mechanismus von Vaskulitis bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, ist unbekannt. Im Rahmen von Langzeitbehandlungen wurde bei 2% der Patienten mit SCN eine kutane Vaskulitis beobachtet.

Leukozytose

Bei 41% der gesunden Spender wurde eine Leukozytose (Leukozytenzahl $> 50 \times 10^9/L$) beobachtet, bei 35 % der Spender wurde nach Filgrastim-Anwendung und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten $< 100 \times 10^9/L$) festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Sweet-Syndrom

Über Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) wurde bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, berichtet.

Pseudogicht (Pyrophosphat-Chondrocalcinose)

Über Pseudogicht (Pyrophosphat-Chondrocalcinose) wurde bei Krebspatienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, berichtet.

GvHD

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation erhalten haben, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ähnlich sind. Es wird angenommen, dass es keine altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim gibt. Das einzig durchgängig berichtete unerwünschte Ereignis war muskuloskelettale Schmerzen, welches sich nicht in der Erfahrung bei Erwachsenen unterscheidet.

Es gibt zu wenige Daten, um den Einsatz von Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen weiter zu beurteilen.

Andere besondere Patientengruppen

Anwendung bei älteren Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jungen Erwachsenen (> 18 Jahre), die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten, beobachtet. Die klinische Erfahrung zeigt ebenso keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten. Es gibt keine ausreichenden Daten, um die Filgrastim-Anwendung für den Einsatz bei älteren Patienten in anderen zugelassenen Indikationen zu beurteilen.

Kinder und Jugendliche mit SCN

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Neutropenie, die eine chronische Behandlung mit Filgrastim erhielten, wurde über Fälle von verminderter Knochendichte und Osteoporose berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Filgrastim sind nicht bekannt. Absetzen von Filgrastim führt in der Regel binnen 1 bis 2 Tagen zu einem Abfall der Zahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten um 50% und zu einer Einstellung auf normale Werte innerhalb von 1 bis 7 Tagen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Zeflyti ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

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

gezeigt werden konnte, verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Filgrastim produzierten Neutrophilen über normale bis erhöhte chemotaktische und phagozytische Eigenschaften. Nach Beendigung der Behandlung mit Filgrastim fallen die Neutrophilen-Spiegel im Blut binnen 1 bis 2 Tagen wieder auf etwa die Hälfte ab und erreichen innerhalb von 1 bis 7 Tagen normale Werte.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten, bei denen eine zytotoxische Chemotherapie durchgeführt wird, führt zu einer signifikanten Verringerung von Auftreten, Schweregrad und Dauer einer Neutropenie und des neutropenischen Fiebers. Die Behandlung mit Filgrastim verringert signifikant die Dauer neutropenischen Fiebers, den Antibiotikaeinsatz und die Hospitalisierung nach Induktions-Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myeloablativer Therapie mit nachfolgender Knochenmarktransplantation. Die Häufigkeit von Fieber und nachgewiesener Infektionen war in beiden Fällen nicht herabgesetzt. Die Dauer von Fieber war bei Patienten nach myeloablativer Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation nicht reduziert.

Die Anwendung von Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach vorausgehender Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Vorläuferzellen in das periphere Blut. Diese autologen PBPC können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation infundiert werden. Die Infusion von PBPC beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems, verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen.

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

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

Tabelle 3: Relatives Risiko (95%-KI) von GvHD und TRM nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarkstransplantation

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

^a Die Analyse beinhaltete Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)

^b Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

Anwendung von Filgrastim zur Mobilisierung von PBPC bei normalen Spendern vor einer allogenen PBPC-Transplantation

Bei gesunden Spendern ermöglicht eine Dosis von 10 [µg]/kg/Tag, die an 4 bis 5 aufeinander folgenden Tagen subkutan verabreicht wird, bei der Mehrheit der Spender nach zwei Leukapheresen eine Sammlung von $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten (Kinder oder Erwachsene) mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg der absoluten Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut und einen Rückgang von Infektionen und damit verbundenen Symptomen hervor.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sowohl nach subkutaner als auch nach intravenöser Anwendung folgt die Clearance von Filgrastim einer Kinetik erster Ordnung. Die durchschnittliche Serum-Halbwertszeit von Filgrastim beträgt ca. 3,5 Stunden mit einer Clearance-Rate von ca. 0,6 mL/min/kg. Unter Dauerinfusion von Filgrastim über bis zu 28 Tage bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation des Arzneimittels. Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt. Nach subkutaner Anwendung empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die während eines Zeitraums von 8 bis 16 Stunden oberhalb von 10 ng/mL lagen. Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt ca. 150 mL/kg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Filgrastim wurde in Toxizitätsstudien nach Mehrfachgabe von bis zu einem Jahr Dauer untersucht. Es ließen sich Veränderungen erkennen, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen zurechenbar waren, und den Anstieg der Leukozyten, myeloide Hyperplasie im Knochenmark, extramedulläre Granulopoese und Milzvergrößerung umfassten. Diese Veränderungen waren nach Abbruch der Behandlung reversibel.

Die Wirkung von Filgrastim auf die pränatale Entwicklung wurde bei Ratten und Kaninchen untersucht. Die intravenöse Anwendung von Filgrastim (80 µg/kg/Tag) bei Kaninchen während der Organogenese war maternal toxisch und es wurden eine erhöhte spontane Abortrate, Abgang nach der Implantation, verringerte mittlere lebende Wurfgröße und geringeres Gewicht der Föten beobachtet.

Daten für ein anderes Filgrastim-Arzneimittel, das dem Referenzprodukt ähnlich ist, zeigten vergleichbare Befunde sowie erhöhte fötale Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag. Diese maternal toxische Dosis entsprach einer systemischen Exposition, die etwa 50-90 Mal höher war als die Exposition, die bei Patienten beobachtet wurde, die mit der klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag behandelt wurden. Der Wert, bei dem keine unerwünschten Wirkungen auf die embryofötale Toxizität beobachtet wurden (NOAEL), lag in dieser Studie bei 10 µg/kg/Tag, was einer systemischen Exposition entsprach, die etwa 3-5 Mal so hoch war wie die Exposition, die bei Patienten beobachtet wurde, die mit der klinischen Dosis behandelt wurden.

Bei trächtigen Ratten wurde keine maternale oder fötale Toxizität bei Dosen bis zu 575 µg/kg/Tag beobachtet. Nachkommen von Ratten, denen Filgrastim während der Perinatal- und Säugeperiode verabreicht wurde, zeigten eine verzögerte externe Differenzierung und Wachstumsverzögerung (≥ 20 µg/kg/Tag) und eine leicht verringerte Überlebensrate (100 µg/kg/Tag).

Filgrastim zeigte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80 (E433)
Wasser für Injektionszwecke
Stickstoffgas

6.2 Inkompatibilitäten

Zefylyti sollte nicht mit einer Injektionslösung mit Natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) verdünnt werden.

Verdünntes Filgrastim kann an Glas- und Kunststoffmaterialien adsorbiert werden, wenn es nicht mit Glukose-Lösung 50 mg/mL (5%) verdünnt wird (siehe Abschnitt 6.6).

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 2°C bis 8°C über einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Bewahren Sie die Fertigspritze im äußeren Umkarton auf, um sie vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Haltbarkeitsdauer und zum Zweck der ambulanten Anwendung kann der Patient das Produkt aus dem Kühlschrank nehmen und für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 72 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahren. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank gegeben werden, sondern muss entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit einer an der Spitze fest angebrachten Nadel aus Edelstahl und aufgedruckten Markierungen für Graduierungen von 0,1 mL bis 1 mL (größere Graduierungen bei 0,1 mL und kleinere Graduierungen bei 0,025 mL bis 1 mL).

Eine Fertigspritze enthält 0,5 mL Lösung.

Zefylyti ist in Packungen mit 1 Fertigspritze und 5 Fertigspritzen mit oder ohne Nadelschutz erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zefylti enthält keine Konservierungsmittel. In Anbetracht des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Zefylti-Fertigspritzen nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Verdünnung vor der Anwendung (optional)

Falls erforderlich, kann Zefylti mit 5- %iger Glukose verdünnt werden.

Eine Verdünnung auf eine Endkonzentration von weniger als 0,2 Mio.E./mL (2 µg/mL) wird zu keiner Zeit empfohlen.

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

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

In 5- %iger Glukose-Lösung verdünnt, ist Zefylti mit Glas und Polypropylen kompatibel.

Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem

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

Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem

Die Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem sollte unter Aufsicht eines Arztes verabreicht werden.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12 February 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu>.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/ WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABEVERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zefylti 30 Mio.E./0,5 mL Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze
Filgrastim

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze mit 0,5 mL enthält 30 Mio.E. Filgrastim (0,6 mg/mL).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumacetat, Polysorbat 80 (E433), Sorbitol (E420), Stickstoffgas und Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

1 vorgefüllte Spritze mit Nadelschutz.
5 Fertigspritzen mit Nadelschutz.
1 vorgefüllte Spritze ohne Nadelschutz.
5 Fertigspritzen ohne Nadelschutz.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung.
Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl lagern und transportieren. Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zefylti 30 Mio.E./0,5 mL

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FERTIGSPRITZE MIT NADELSCHUTZ****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zeflyti 30 Mio.E./0,5 mL Injektions-/Infusionslösung
Filgrastim
SC- oder IV-Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 mL

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zefylti 48 Mio.E./0,5 mL Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze
Filgrastim

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze mit 0,5 mL enthält 48 Mio.E. Filgrastim (0,96 mg/mL).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumacetat, Polysorbat 80 (E433), Sorbitol (E420), Stickstoffgas und Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

1 vorgefüllte Spritze mit Nadelschutz.
5 Fertigspritzen mit Nadelschutz.
1 vorgefüllte Spritze ohne Nadelschutz.
5 Fertigspritzen ohne Nadelschutz.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung.
Nicht schütteln.
Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl lagern und transportieren. Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zefylti 48 Mio.E./0,5 mL

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FERTIGSPRITZE MIT NADELSCHUTZ****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zefylti 48 Mio.E./0,5 mL Injektions-/Infusionslösung
Filgrastim
SC- oder IV-Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 mL

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zefylti 30 Mio.E./0,5 mL Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

Zefylti 48 Mio.E./0,5 mL Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

Filgrastim

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zefylti und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zefylti beachten?
3. Wie ist Zefylti anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zefylti aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zefylti und wofür wird es angewendet?

Zefylti ist ein Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen (G-CSF: Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Zytokine genannt werden. Wachstumsfaktoren sind Eiweiße, die der Körper natürlicherweise selbst herstellt, die aber auch biotechnologisch zur Anwendung als Arzneimittel hergestellt werden können. Zefylti wirkt, indem es das Knochenmark zur verstärkten Bildung von weißen Blutkörperchen anregt.

Aus verschiedenen Gründen kann es dazu kommen, dass zu wenig weiße Blutkörperchen im Körper vorhanden sind (Neutropenie), sodass die Abwehrkräfte des Körpers geschwächt sind. Zefylti regt das Knochenmark dazu an, rasch neue weiße Blutkörperchen zu produzieren.

Mögliche Einsatzbereiche von Zefylti:

- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen nach einer Chemotherapie, um Infektionen vorzubeugen;
- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen nach einer Knochenmarktransplantation, um Infektionen vorzubeugen;
- vor einer Hochdosis-Chemotherapie, um das Knochenmark dazu anzuregen, mehr Stammzellen zu bilden, die dann entnommen und Ihnen nach der Behandlung wieder zurück gegeben werden können. Diese Zellen können von Ihnen selbst oder von einem Spender stammen. Die Stammzellen wandern dann zurück ins Knochenmark und bewirken die Bildung neuer Blutzellen;
- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen bei schwerer chronischer Neutropenie, um

- Infektionen vorzubeugen;
- bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, um das Infektionsrisiko zu verringern;

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zefylti beachten?

Zefylti darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Filgrastim oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zefylti anwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung, wenn Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden:

- Sichelzellanämie, da Zefylti eine Sichelzellkrise auslösen kann
- Osteoporose (eine Knochenerkrankung)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt während der Behandlung mit Zefylti sofort, wenn Sie:

- plötzliche Anzeichen einer Allergie, wie Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht auf der Haut, Anschwellen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder anderer Körperteile, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen haben, da dies Symptome einer schweren allergischen Reaktion sein können (Überempfindlichkeit).
- eine Schwellung im Gesicht oder an den Knöcheln, Blut in Ihrem Urin oder braun gefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als sonst (Glomerulonephritis).
- linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen unterhalb des linken Brustkorbs oder in der linken Schulter Spitze bekommen. (Dies können Symptome einer vergrößerten Milz [Splenomegalie] oder möglicherweise eines Milzrisses sein.)
- ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken. (Dies können Symptome für eine erniedrigte Blutplättchenzahl [Thrombozytopenie] mit einer verminderten Fähigkeit zur Blutgerinnung sein.)

In seltenen Fällen wurde bei Krebspatienten und gesunden Spendern über eine Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die Blut aus dem Herzen in den Körper leitet) berichtet. Mögliche Symptome sind Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen oder erhöhte Entzündungswerte. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie Ihren Arzt.

Verlust des Ansprechens auf Filgrastim

Wenn Sie einen Verlust oder ein Versagen des Ansprechens der Filgrastim-Behandlung wahrnehmen, wird Ihr Arzt die Ursachen dafür untersuchen, einschließlich der Frage, ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Filgrastim neutralisieren.

Ihr Arzt könnte Sie engermaschiger überwachen wollen, siehe Abschnitt 4 der Packungsbeilage.

Wenn Sie unter einer schweren chronischen Neutropenie leiden, könnten Sie ein erhöhtes Risiko dafür haben, an Blutkrebs zu erkranken (Leukämie, myelodysplastisches Syndrom [MDS]). Sie sollten mit Ihrem Arzt über Ihre Risiken sprechen, Blutkrebs zu entwickeln, und welche Tests durchgeführt werden sollten. Wenn bei Ihnen Blutkrebs auftritt oder dafür eine Wahrscheinlichkeit besteht, dürfen Sie nicht mit Zefylti behandelt werden, es sei denn, Ihr Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

Wenn Sie ein Stammzellspender sind, müssen Sie zwischen 16 und 60 Jahre alt sein.

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die weißen Blutzellen stimulieren

Zefylti ist ein Arzneimittel aus einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Produktion der weißen Blutzellen stimulieren. Ihr medizinisches Fachpersonal sollte immer genau aufzeichnen, welches Arzneimittel Sie anwenden.

Anwendung von Zefylti zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Zefylti wurde bei schwangeren und stillenden Frauen nicht untersucht.

Die Anwendung von Zefylti während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie:

- schwanger sind oder stillen;
- vermuten, schwanger zu sein; oder
- beabsichtigen, schwanger zu werden.

Wenn Sie während der Behandlung mit Zefylti schwanger werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Sofern Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gegeben hat, müssen Sie abstillen, wenn Sie Zefylti anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zefylti könnte geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Das Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Es ist ratsam, abzuwarten, wie Sie sich nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel fühlen, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Zefylti enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

Zefylti enthält Polysorbat 80 (E433)

Dieses Arzneimittel enthält 0,02 mg Polysorbat 80 in jeder Fertigspritze. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine bekannte Allergie haben.

Zefylti enthält Sorbitol (E420)

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol (E420) in jedem mL.

Sorbitol (E420) ist eine Quelle für Fruktose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fruktose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind)

an hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

3. Wie ist Zefylti anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie ist Zefylti anzuwenden, und wie viel soll ich einnehmen?

Zefylti wird üblicherweise einmal täglich als Spritze in die Gewebeschicht direkt unter der Haut angewendet (subkutane Injektion). Es kann auch einmal täglich als langsame Injektion in die Vene (intravenöse Infusion) gegeben werden. Die übliche Dosis richtet sich nach Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt sagt Ihnen, wie viel Zefylti Sie nehmen sollten.

Patienten mit Knochenmarktransplantation nach Chemotherapie:

Normalerweise werden Sie Ihre erste Dosis Zefylti frühestens 24 Stunden nach Ihrer Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach Erhalt Ihres Knochenmarktransplantats erhalten.

Sie selbst oder Personen, die Sie betreuen, können lernen, wie subkutane Injektionen gegeben werden, damit Sie die Behandlung zu Hause fortsetzen können. Beginnen Sie die Behandlung zu Hause jedoch nicht, bevor Sie nicht sorgfältig durch eine medizinische Fachkraft in der häuslichen Injektion unterwiesen wurden.

Wie lange muss ich Zefylti anwenden?

Sie müssen Zefylti so lange anwenden, bis die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen wieder normal ist. Mit regelmäßigen Blutuntersuchungen wird die Zahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Körper überwacht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Zefylti anwenden müssen.

Anwendung bei Kindern

Zefylti wird bei Kindern angewendet, die mit einer Chemotherapie behandelt werden oder die an einer stark verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie) leiden. Die Dosierung bei Kindern, die eine Chemotherapie erhalten, ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

Wenn Sie eine größere Menge von Zefylti angewendet haben, als Sie sollten

Erhöhen Sie nicht die Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Wenn Sie der Meinung sind, dass Sie mehr injiziert haben, als Sie sollten, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt .

Wenn Sie die Anwendung von Zefylti vergessen haben

Wenn Sie eine Injektion vergessen haben oder zu wenig injiziert haben, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt sofort während der Behandlung:

- wenn Sie allergische Reaktionen, einschließlich Schwäche, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichts (Anaphylaxie), Hautausschlag, juckenden Ausschlag (Urtikaria), Schwellungen der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens (Angioödem) und Atemnot (Dyspnoe) haben.
- wenn Sie Husten, Fieber und Atembeschwerden (Dyspnoe) haben, da dies Anzeichen für ein Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sein können.
- wenn Sie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Glomerulonephritis) feststellen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde bei Patienten beobachtet, die Filgrastim erhielten. Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Schwellungen Ihres Gesichts oder an Ihren Knöcheln, Blut in Ihrem Urin oder braungefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als sonst.
- wenn Sie irgendeine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken:
 - Schwellung oder Aufgeschwollenheit, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraumes und Völlegefühl, sowie ein allgemeines Müdigkeitsgefühl. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.Dies können Symptome eines Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und dazu führt, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.
- wenn Sie eine Kombination irgendeiner der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
 - Fieber oder Schüttelfrost oder starkes Frieren, erhöhte Herzfrequenz, Verwirrtheit oder Orientierungslosigkeit, Kurzatmigkeit, extreme Schmerzen oder Unbehagen sowie feuchtkalte oder schweißnasse Haut.Dies können Symptome eines Zustandes sein, der „Sepsis“ genannt wird (auch als „Blutvergiftung“ bekannt), eine schwere Infektion mit einer Entzündungsreaktion des gesamten Körpers, die lebensbedrohlich sein kann und eine dringende medizinische Versorgung erfordert.
- wenn Sie linksseitige Oberbauchschmerzen (abdominale Schmerzen), Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens oder Schmerzen an der Spitze der Schulter verspüren, da möglicherweise ein Problem mit der Milz (Milzvergrößerung [Splenomegalie] oder Milzriss) vorliegen kann.
- wenn Sie wegen einer schweren chronischen Neutropenie behandelt werden und Sie Blut in Ihrem Urin (Hämaturie) vorfinden. Ihr Arzt kann Ihren Urin regelmäßig untersuchen, wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt oder wenn Protein in Ihrem Urin gefunden wurde (Proteinurie).

Eine häufige Nebenwirkung bei der Anwendung von Filgrastim sind Schmerzen in Ihren Muskeln oder Knochen (muskuloskelettale Schmerzen), die mit einem Standard Schmerzmittel (Analgetikum) gelindert werden können. Bei Patienten, die sich einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation unterziehen, kann es möglicherweise zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) kommen. Dies ist eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Patienten, der das Transplantat erhält. Anzeichen und Symptome schließen Hautausschlag an den Handflächen oder den Fußsohlen sowie Geschwüre und Wunden in Ihrem Mund, dem Darm, der Leber, der Haut oder Ihren Augen, der Lunge, der Vagina und in den Gelenken ein.

Bei gesunden Spendern könnten ein Anstieg weißer Blutkörperchen (Leukozytose) und eine Verminderung der Blutplättchen beobachtet werden, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie). Diese werden von Ihrem Arzt überwacht.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Verminderung der Blutplättchen, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen

- Übelkeit
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder -ausdünnung (Alopezie)
- Ermüdung (Fatigue)
- Entzündung und Schwellung der Schleimhaut des Verdauungstraktes von Mund bis Anus (Schleimhautentzündung)
- Fieber

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- Entzündung der Lunge (Bronchitis)
- Infektion der oberen Atemwege
- Infektion der Harnwege
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Verringerte Empfindung von Sinnesreizen, insbesondere auf der Haut (Hypästhesie)
- Kribbeln und Taubheit in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Husten, Aushusten von Blut (Hämoptyse)
- Schmerzen in Ihrem Mund und Rachen (Schmerzen im Oropharynx)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Schmerzen im Mund
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Ausschlag
- Rötung der Haut (Erythem)
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)
- Schmerzen im Brustraum
- Schmerzen
- Allgemeines Schwächegefühl (Asthenie)
- Allgemeines Unwohlsein
- Schwellung an den Händen und Füßen (peripheres Ödem)
- Anstieg von bestimmten Enzymen im Blut
- Veränderungen der Blutwerte
- Transfusionsreaktion

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Abstoßung des transplantierten Knochenmarks (Graft-versus-Host-Reaktion)
- Hohe Harnsäurewerte im Blut, die Gicht auslösen können (Hyperurikämie) (erhöhte Harnsäurewerte im Blut)
- Leberschaden aufgrund der Blockierung der kleinen Venen innerhalb der Leber (Venenverschlusskrankheit)
- Lunge funktioniert nicht so, wie sie sollte, was Atemnotbeschwerden verursacht (Lungenversagen)
- Anschwellen und/oder Flüssigkeit in der Lunge (Lungenödem)
- Entzündung der Lunge (interstitielle Lungenerkrankung)
- Krankhaft veränderte Röntgenbefunde der Lunge (Lungeninfiltrate)
- Blut in der Lunge (Lungenblutung)
- Mangelnde Sauerstoffaufnahme in der Lunge (Hypoxie)
- Knotiger Hautausschlag (makulo-papulöser Ausschlag)

- Erkrankung, die zu verringerter Knochendichte führt. Dadurch werden die Knochen schwächer, spröder und können leichter brechen (Osteoporose)
- Reaktion an der Injektionsstelle

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1 000 Personen betreffen):

- Starke Schmerzen in den Knochen, im Brustkorb, in der Bauchregion oder in den Gelenken (Sichelzellanämie mit Krise)
- Plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
- Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, einer Gicht ähnelnd (Pseudogicht)
- Veränderung, wie Ihr Körper Flüssigkeiten innerhalb Ihres Körpers reguliert, was möglicherweise Schwellungen hervorrufen kann (Störungen des Flüssigkeitshaushalts)
- Entzündung der Blutgefäße in der Haut (kutane Vaskulitis)
- Pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhaft Wundstellen an den Gliedmaßen und manchmal im Gesicht und Nacken, die mit Fieber einhergehen (Sweet-Syndrom)
- Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
- Ungewöhnliche Veränderungen im Urin
- Verringerte Knochendichte
- Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet), siehe Abschnitt 2
- Bildung von Blutzellen außerhalb des Knochenmarks (extramedulläre Hämatopoese).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zeflyti aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Fertigspritze nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Kühl lagern und transportieren (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen..

Innerhalb der Haltbarkeitsdauer und zum Zweck der ambulanten Anwendung kann der Patient das Produkt aus dem Kühlschrank nehmen und für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 72 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank gegeben werden, sondern muss entsorgt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn es trübe ist oder Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zeflyti enthält

- Zefylti 30 Mio.E./0,5 mL Lösung zur Injektion/Infusion: Eine Fertigspritze enthält 30 Millionen Einheiten (Mio.E.), 300 µg Filgrastim in 0,5 mL (entsprechend 0,6 mg/mL).
- Zefylti 48 Mio.E./0,5 mL Lösung zur Injektion/Infusion: Eine Fertigspritze enthält 48 Millionen Einheiten (Mio.E.), 480 µg Filgrastim in 0,5 mL (entsprechend 0,96 mg/mL).
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumacetat, Sorbitol (E420), Polysorbat 80 (E433), Stickstoffgas und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „Zefylti enthält Sorbitol (E420), Polysorbat 80 (E433) und Natrium“.

Wie Zefylti aussieht und Inhalt der Packung

Zefylti ist eine klare farblose oder leicht gelbliche Lösung zur Injektion/Infusion in einer Fertigspritze aus Glas mit einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit Nadelschutz und ohne Nadelschutz.

Zefylti ist in Packungen mit 1 und 5 Fertigspritzen (mit und ohne Nadelschutz) erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

Latvija

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 09/2025

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

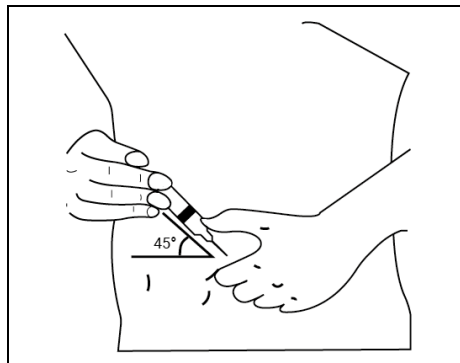
<----->

Anleitung zur Selbstinjektion

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Sie sich selbst eine Injektion von Zefylti geben können. **Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich die Injektion selbst zu geben, es sei denn, Sie haben eine spezielle Schulung durch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal erhalten.** Zefylti wird mit einem Nadelschutz geliefert, und Ihr Arzt oder das medizinische

Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie Sie diesen benutzen können. Wenn Sie sich bezüglich der Anwendung der Injektion nicht sicher sind oder Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe.

1. Waschen Sie Ihre Hände.
2. Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung und entfernen Sie die Schutzkappe von der Injektionsnadel. Die Spritzen sind mit Graduierungsrings versehen, um bei Bedarf eine Teilanwendung zu ermöglichen. Jeder Graduierungsring entspricht einem Volumen von 0,025 mL. Wenn eine Spritze nur teilweise verwendet werden soll, entfernen Sie die nicht benötigte Lösung vor der Injektion.
3. Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (Verwendbar bis). Verwenden Sie sie nicht, wenn das Datum den letzten Tag des angegebenen Monats überschritten hat.
4. Überprüfen Sie das Aussehen von Zefylti. Es muss eine klare und farblose Flüssigkeit sein. Falls eine Verfärbung, Trübung oder Partikel vorhanden sind, dürfen Sie es nicht verwenden.
5. Reinigen Sie die Haut an der Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer.
6. Bilden Sie eine Hautfalte, indem Sie die Haut zwischen Daumen und Zeigefinger einklemmen.
7. Führen Sie die Nadel schnell und fest in die Hautfalte ein.



8. Drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig auf die Haut, bis die gesamte Dosis verabreicht wurde und der Kolben nicht mehr weiter heruntergedrückt werden kann. Lassen Sie den Druck auf den Kolben nicht ab.
9. Ziehen Sie nach dem Injizieren der Flüssigkeit die Spritze von Ihrer Haut ab, während Sie den Druck auf den Kolben aufrechterhalten, und lassen Sie dann Ihre Haut los.
10. Lassen Sie den Kolben los. Der Nadelschutz bewegt sich schnell aktiviert und deckt die Nadel ab.
11. Entsorgen Sie das nicht verwendete Produkt oder Abfallmaterial. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die Lösung ist vor der Anwendung durch Sichtprüfung zu kontrollieren. Es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden. Überprüfen Sie die Spritze vor dem Gebrauch und verwenden Sie diese nur, wenn sie vollständig ist und keine Risse oder Anzeichen eines Bruchs aufweist, der Nadelschutz intakt und ordnungsgemäß befestigt ist und die Nadel nicht freiliegt oder verbogen ist.

Die Stabilität von Zefylti wird nicht beeinträchtigt, wenn es versehentlich Temperaturen unter dem Gefrierpunkt ausgesetzt wird.

Zefylti-Spritzen sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Verdünnung vor der Anwendung (optional)

Falls erforderlich, kann Zefylti in 5-%iger Glukose-Lösung (50 mg/mL) verdünnt werden. Zefylti darf nicht mit Natriumchlorid-Lösungen verdünnt werden.

Eine Verdünnung auf eine Endkonzentration von $< 0,2$ Mio.E./mL ($2 \mu\text{g/mL}$) wird zu keiner Zeit empfohlen.

Bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt werden, das auf Konzentrationen von $< 1,5$ Mio.E./mL ($15 \mu\text{g/mL}$) verdünnt wurde, sollte Human-Serumalbumin (HSA) bis zu einer Endkonzentration von 2 mg/mL hinzugefügt werden.

Beispiel: Bei einem Endvolumen von 20 mL sollten Filgrastim-Gesamtdosen von weniger als 30 Mio.E. ($300 \mu\text{g}$) mit $0,2 \text{ mL}$ Human-Serumalbumin 200 mg/mL (20%) Lösung (Ph. Eur.) verabreicht werden.

In 5% -iger Glukose-Lösung (50 mg/mL) verdünnt, ist Filgrastim mit Glas und Polypropylen kompatibel.

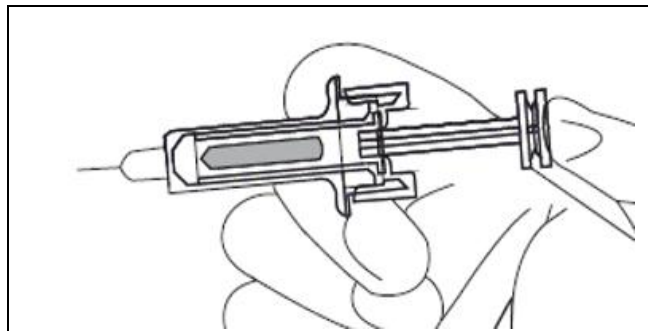
Nach der Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht sofort verabreicht wird, fällt die Einhaltung der Lagerungszeiten und -bedingungen in den Verantwortungsbereich des Anwenders und sollte in der Regel nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C betragen, außer die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt worden.

Anwendung der Fertigspritze mit dem passiven Nadelschutz UltraSafe

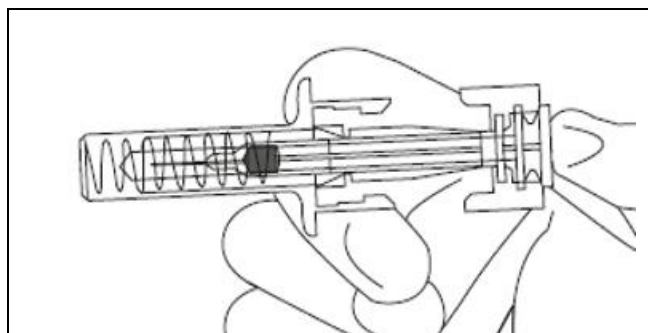
Die Fertigspritze ist mit einem UltraSafe-Nadelschutz versehen, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Behalten Sie bei der Verwendung der Fertigspritze die Hände hinter der Nadel.

1. Führen Sie die Injektion in der oben beschriebenen Technik durch.
2. Drücken Sie den Kolben herunter und halten Sie die Fingergriffe fest, bis die gesamte Dosis verabreicht wurde.

Der passive Nadelschutz wird NUR aktiviert, wenn die GESAMTE Dosis verabreicht wurde.



3. Entfernen Sie die Spritze von Ihrer Haut, lassen Sie dann den Kolben los und lassen Sie die Nadel nach oben wandern, bis die gesamte Nadel geschützt ist und einrastet.



Entsorgung

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