

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Zefylti

Zefylti 30 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

Zefylti 48 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Zefylti 30 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση ή έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 60 εκατομμύρια μονάδες (MU) (που ισοδυναμούν με 600 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης*.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 MU (που ισοδυναμεί με 300 μg) φιλγραστίμης σε 0,5 mL (0,6 mg/mL).

Zefylti 48 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση ή έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα.

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 96 εκατομμύρια μονάδες (MU) (που ισοδυναμούν με 960 μικρογραμμάρια [μg]) φιλγραστίμης*.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 MU (που ισοδυναμεί με 480 μg) φιλγραστίμης σε 0,5 mL (0,96 mg/mL).

*Η φιλγραστίμη (ανασυνδυασμένος μεθειονυλ παράγοντας διέγερσης αποικίας ανθρώπινων κοκκιοκυττάρων) παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli* με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 0,04 mg πολυσορβικού 80 (E433) και 50 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση.

Διαφανές, άχρωμο ή ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zefylti ενδείκνυται για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της συχνότητας της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για κακοήγη νόσο (με εξαίρεση τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) και για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοαφανιστική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών και που θεωρούνται ότι αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης σοβαρής ουδετεροπενίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Zefylti είναι όμοιες σε ενήλικες και παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Το Zefylti ενδείκνυται για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBPC).

Σε ασθενείς, παιδιά ή ενήλικες, με σοβαρή συγγενή, κυκλική ή ιδιοπαθή ουδετεροπενία με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) της τάξης του $\leq 0,5 \times 10^9/l$ και ιστορικό σοβαρών ή υποτροπιάζουσων λοιμώξεων, ενδείκνυται η μακροχρόνια χορήγηση του Zefylti για την αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων και τη μείωση της συχνότητας και διάρκειας των συμβαμάτων που σχετίζονται με λοίμωξη.

Το Zefylti ενδείκνυται για τη θεραπεία της επιμένουσας ουδετεροπενίας (ANC μικρότερος ή ίσος με $1 \times 10^9/l$) σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από HIV για τη μείωση του κινδύνου βακτηριακών λοιμώξεων όταν άλλες επιλογές για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι ακατάλληλες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με τη φιλγραστίμη πρέπει να χορηγείται μόνο σε συνεργασία με ογκολογικό κέντρο που έχει εμπειρία στη θεραπεία και αιματολογία όσον αφορά τον παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) καθώς και τις απαραίτητες διαγνωστικές εγκαταστάσεις. Οι διαδικασίες κινητοποίησης και αφαίρεσης πρέπει να πραγματοποιούνται σε συνεργασία με ογκολογικό-αιματολογικό κέντρο με αποδεκτή εμπειρία σε αυτόν τον τομέα και όπου η παρακολούθηση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων μπορεί να γίνει με ορθό τρόπο.

Καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση φιλγραστίμης είναι 0,5 MU (5 μg)/kg/ημέρα. Η πρώτη δόση της φιλγραστίμης πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκε υποδόρια δόση 230 μg/m²/ημέρα (4 έως 8,4 μg/kg/ημέρα).

Η ημερήσια δοσολογία με φιλγραστίμη πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να γίνει υπέρβαση του αναμενόμενου ναδίρ ουδετερόφιλων και επαναφορά του αριθμού ουδετερόφιλων στο φυσιολογικό εύρος. Μετά την καθιερωμένη χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, λεμφώματα και λεμφοειδείς λευχαιμίες, αναμένεται ότι η διάρκεια της θεραπείας που απαιτείται για την εκπλήρωση αυτών των κριτηρίων θα είναι έως 14 ημέρες. Μετά τη θεραπεία επαγωγής και σταθεροποίησης για οξεία μυελογενή λευχαιμία, η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη (έως 38 ημέρες) ανάλογα με τον τύπο, τη δόση και το πρόγραμμα της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας που εφαρμόζεται.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, εμφανίζεται συνήθως μια παροδική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων 1 έως 2 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με φιλγραστίμη. Ωστόσο, για να υπάρξει συνεχής θεραπευτική ανταπόκριση, η θεραπεία με φιλγραστίμη δεν πρέπει να διακόπτεται πριν να γίνει υπέρβαση του αναμενόμενου ναδίρ ουδετερόφιλων και επαναφορά του αριθμού ουδετερόφιλων στο φυσιολογικό εύρος. Δεν συνιστάται πρόωμη διακοπή της θεραπείας με φιλγραστίμη πριν επιτευχθεί το αναμενόμενο ναδίρ των ουδετερόφιλων.

Τρόπος χορήγησης

Η φιλγραστίμη μπορεί να χορηγηθεί ως ημερήσια υποδόρια ένεση ή ως ημερήσια ενδοφλέβια έγχυση αραιωμένη σε διάλυμα γλυκόζης 5% χορηγούμενη σε διάστημα 30 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.6). Η υποδόρια οδός προτιμάται στις περισσότερες περιπτώσεις. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις από μια μελέτη χορήγησης εφάπαξ δόσης ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ενδέχεται να μειώνει τη χρονική διάρκεια της δράσης. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος στην χορήγηση πολλαπλών δόσεων δεν είναι ξεκάθαρη. Η επιλογή της οδού χορήγησης πρέπει να εξαρτάται από την κάθε ατομική κλινική περίπτωση.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοαφανιστική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης φιλγραστίμης είναι 1 MU (10 μg)/kg/ημέρα. Η πρώτη δόση του Zefylti πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την έγχυση του μυελού των οστών.

Μετά την υπέρβαση του ναδír των ουδετερόφιλων, η ημερήσια δόση φιλγραστίμης πρέπει να τιτλοποιείται έναντι της απόκρισης ουδετερόφιλων ως ακολούθως:

Πίνακας 1: ημερήσια δόση φιλγραστίμης έναντι απόκρισης ουδετερόφιλων

Αριθμός ουδετερόφιλων	Ρύθμιση της δόσης Zefylti
> 1 x 10 ⁹ /l για 3 συνεχείς ημέρες	Μείωση σε 0,5 MU (5 μg)/kg/ημέρα
Τότε, εάν ο ANC παραμείνει > 1 x 10 ⁹ /l για 3 ακόμη συνεχείς ημέρες	Διακοπή της φιλγραστίμης
Εάν ο ANC μειωθεί σε < 1 x 10 ⁹ /l κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, η δόση του Zefylti πρέπει να αυξηθεί σταδιακά σύμφωνα με τα παραπάνω βήματα	
ANC = απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων	

Τρόπος χορήγησης

Η φιλγραστίμη μπορεί να χορηγηθεί ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών ή 24 ωρών ή με συνεχή υποδόρια έγχυση 24 ωρών. Το Zefylti θα πρέπει να αραιώνεται σε 20 mL διαλύματος γλυκόζης 5% (βλ. παράγραφο 6.6).

Για την κινητοποίηση των PBPC σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοκατασταλτική ή μυελοαφανιστική θεραπεία μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση PBPC

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση φιλγραστίμης για κινητοποίηση των PBPC όταν χρησιμοποιείται μόνη της είναι 1 MU (10 μg)/kg/ημέρα για 5 έως 7 συνεχείς ημέρες. Επιλογή του κατάλληλου χρόνου λευκαφαίρεσης: 1 ή 2 λευκαφαιρέσεις την 5η και 6η ημέρα είναι συχνά αρκετές. Υπό άλλες περιστάσεις, ενδεχομένως να χρειαστούν περισσότερες λευκαφαιρέσεις. Η δοσολογία φιλγραστίμης πρέπει να διατηρείται μέχρι και την τελευταία λευκαφαίρεση.

Η συνιστώμενη δόση φιλγραστίμης για κινητοποίηση των PBPC μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία είναι 0,5 MU (5 μg)/kg/ημέρα, από την πρώτη ημέρα μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας μέχρι να γίνει υπέρβαση του αναμενόμενου ναδír των ουδετερόφιλων και επαναφορά του αριθμού ουδετερόφιλων στο φυσιολογικό εύρος. Η λευκαφαίρεση πρέπει να γίνεται στο χρονικό διάστημα όταν ο ANC αυξηθεί από < 0,5 x 10⁹/l σε > 5 x 10⁹/l. Στους ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε παρατεταμένη χημειοθεραπεία, μία λευκαφαίρεση είναι συχνά αρκετή. Υπό άλλες περιστάσεις, συνιστώνται περισσότερες λευκαφαιρέσεις.

Τρόπος χορήγησης

Φιλγραστίμη για την κινητοποίηση των PBPC όταν χορηγείται μόνη της:

Η φιλγραστίμη μπορεί να χορηγηθεί ως υποδόρια συνεχής έγχυση 24 ωρών ή υποδόρια ένεση. Για εγχύσεις, η φιλγραστίμη θα πρέπει να αραιώνεται σε 20 mL διαλύματος γλυκόζης 5% (βλ. παράγραφο 6.6).

Φιλγραστίμη για την κινητοποίηση των PBPC μετά από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία:

Η φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται ως υποδόρια ένεση.

Για την κινητοποίηση των PBPC σε φυσιολογικούς δότες πριν την αλλογενή μεταμόσχευση PBPC

Δοσολογία

Για κινητοποίηση PBPC σε φυσιολογικούς δότες, πρέπει να χορηγείται 1 MU (10 μg)/kg/ημέρα φιλγραστίμης για 4 έως 5 συνεχείς ημέρες. Η λευκαφαίρεση πρέπει να αρχίσει την 5η ημέρα και να συνεχιστεί μέχρι την 6η ημέρα, εάν χρειάζεται για να συλλεχθούν 4×10^6 CD34⁺ κύτταρα /kg σωματικού βάρους λήπτη.

Τρόπος χορήγησης

Η φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση.

Σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία (SCN)

Δοσολογία

Συγγενής ουδετεροπενία: Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1,2 MU (12 μg)/kg/ημέρα ως μία εφάπαξ δόση ή σε διαιρεμένες δόσεις.

Ιδιοπαθής ή κυκλική ουδετεροπενία: Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0,5 MU (5 μg)/kg/ημέρα ως μία εφάπαξ δόση ή σε διαιρεμένες δόσεις.

Ρύθμιση δόσης: Η φιλγραστίμη πρέπει να χορηγείται καθημερινά με υποδόρια ένεση μέχρις ότου ο αριθμός ουδετερόφιλων φτάσει και μπορέσει να διατηρηθεί σε περισσότερο από $1,5 \times 10^9/l$. Όταν ληφθεί απόκριση, πρέπει να καθοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση διατήρησης αυτού του επιπέδου. Απαιτείται μακροχρόνια καθημερινή χορήγηση για να διατηρηθεί ένας επαρκής αριθμός ουδετερόφιλων. Μετά από μία έως δύο εβδομάδες θεραπείας, η αρχική δόση μπορεί να διπλασιαστεί ή να μειωθεί στο ήμισυ ανάλογα με την απόκριση του ασθενούς. Επακολούθως, η δόση μπορεί να ρυθμίζεται ατομικά κάθε 1 έως 2 εβδομάδες για να διατηρηθεί ο μέσος αριθμός ουδετερόφιλων μεταξύ $1,5 \times 10^9/l$ και $10 \times 10^9/l$. Μπορεί να εξεταστεί ένα πιο γρήγορο πρόγραμμα σταδιακής αύξησης της δόσης σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές λοιμώξεις. Σε κλινικές δοκιμές, το 97% των ασθενών που ανταποκρίθηκε είχε πλήρη απόκριση σε δόσεις ≤ 24 μg/kg/ημέρα. Δεν έχει αποδειχθεί η μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης της φιλγραστίμης άνω των 24 μg/kg/ημέρα σε ασθενείς με SCN.

Τρόπος χορήγησης

Συγγενής, ιδιοπαθής ή κυκλική ουδετεροπενία: Η φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση.

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV

Δοσολογία

Για αναστροφή της ουδετεροπενίας:

Η συνιστώμενη δόση έναρξης φιλγραστίμης είναι 0,1 MU (1 μg)/kg/ημέρα με τιτλοποίηση έως 0,4 MU (4 μg)/kg/ημέρα το μέγιστο μέχρι να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ένας φυσιολογικός αριθμός ουδετερόφιλων ($ANC > 2 \times 10^9/l$). Σε κλινικές δοκιμές, περισσότερο από το 90% των ασθενών ανταποκρίθηκαν σε αυτές τις δόσεις, επιτυγχάνοντας αναστροφή της ουδετεροπενίας σε μέσο διάστημα 2 ημερών.

Σε μικρό αριθμό ασθενών (< 10%), απαιτήθηκαν δόσεις έως 1 MU (10 μg)/kg/ημέρα για να επιτευχθεί αναστροφή της ουδετεροπενίας.

Για τη διατήρηση του φυσιολογικού αριθμού ουδετερόφιλων:

Όταν επιτευχθεί αναστροφή της ουδετεροπενίας, πρέπει να καθοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση διατήρησης του φυσιολογικού αριθμού ουδετερόφιλων. Συνιστάται ρύθμιση της αρχικής δόσης

σε δόση 30 MU (300 μg)/ημέρα κάθε δεύτερη ημέρα. Μπορεί να χρειαστεί και περαιτέρω ρύθμιση της δόσης, όπως καθορίζεται από τον ANC του ασθενούς για να διατηρηθεί ο αριθμός των ουδετερόφιλων σε $> 2 \times 10^9/l$. Σε κλινικές δοκιμές, απαιτήθηκε δοσολογία 30 MU (300 μg)/ημέρα 1 έως 7 ημέρες την εβδομάδα για να διατηρηθεί ο ANC $> 2 \times 10^9/l$, με διαμέση συχνότητα δόσης τις 3 ημέρες την εβδομάδα. Ενδεχομένως να απαιτείται μακροχρόνια χορήγηση για να διατηρηθεί ο ANC $> 2 \times 10^9/l$.

Τρόπος χορήγησης

Αναστροφή της ουδετεροπενίας ή διατήρηση φυσιολογικού αριθμού ουδετεροφίλων: Η φιλγραστίμη θα πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση.

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές δοκιμές με φιλγραστίμη έχει συμπεριληφθεί ένας μικρός αριθμός ηλικιωμένων ασθενών, αλλά δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε αυτή την ομάδα και, ως εκ τούτου, δεν μπορούν να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις για τη δοσολογία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι μελέτες με φιλγραστίμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι εμφανίζει ένα παρεμφερές φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ με αυτό που παρατηρείται σε φυσιολογικά άτομα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Παιδιατρική χρήση σε περιπτώσεις SCN και καρκίνου

Το εξηνταπέντε τοις εκατό των ασθενών που μελετήθηκαν στο πρόγραμμα της δοκιμής SCN είχαν ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Η αποτελεσματικότητα της αγωγής ήταν σαφής για αυτή την ηλικιακή ομάδα, η οποία περιελάμβανε τους περισσότερους ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Δεν υπήρχαν διαφορές στα προφίλ ασφαλείας για τους παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για SCN.

Τα δεδομένα κλινικών δοκιμών σε παιδιατρικούς ασθενείς μαρτυρούν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης είναι όμοιες τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Οι δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς είναι οι ίδιες με αυτές για ενήλικες που λαμβάνουν μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για όλες τις ενδείξεις

Υπερευαισθησία

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με φιλγραστίμη έχει αναφερθεί υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζεται κατά την αρχική ή την επακόλουθη θεραπεία. Η φιλγραστίμη πρέπει να διακοπεί μόνιμα σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαισθησία. Μη χορηγείτε φιλγραστίμη σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην φιλγραστίμη ή

πεγφιλγραστίμη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες

Ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες, και συγκεκριμένα διάμεση πνευμονοπάθεια, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό διηθήσεων πνευμόνων ή πνευμονίας ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Η αρχική εμφάνιση πνευμονικών συμπτωμάτων όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια σε συσχετισμό με ακτινολογική αξιολόγηση πνευμονικών διηθήσεων και διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να αποτελέσουν πρώιμα σημεία του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Η φιλγραστίμη πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη αγωγή.

Σπειραματονεφρίτιδα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη και πεγφιλγραστίμη έχει αναφερθεί σπειραματονεφρίτιδα. Γενικά, τα συμβάντα της σπειραματονεφρίτιδας υποχώρησαν μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της φιλγραστίμης και της πεγφιλγραστίμης. Συνιστάται παρακολούθηση με ανάλυση ούρων.

Σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων

Έχει αναφερθεί σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων, το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία, ύστερα από χορήγηση G-CSF, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκωματιναιμία, οίδημα και αιματολογική συγκέντρωση. Ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα συνδρόμου αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν τη συνήθη συμπτωματική θεραπεία η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγκη για εντατική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Σπληνομεγαλία και ρήξη του σπλήνα

Έχουν αναφερθεί γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιστατικά ρήξης του σπλήνα σε ασθενείς και υγιείς δότες μετά από χορήγηση φιλγραστίμης. Κάποιες περιπτώσεις ρήξης του σπλήνα υπήρξαν θανατηφόρες. Για το λόγο αυτό, το μέγεθος του σπλήνα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Διάγνωση ρήξης του σπλήνα θα πρέπει να εξετάζεται σε δότες και/ή ασθενείς που αναφέρουν πόνο στην άνω αριστερή κοιλιακή χώρα ή στην κορυφή του ώμου. Παρατηρήθηκε ότι οι μειώσεις των δόσεων της φιλγραστίμης επιβράδυναν ή σταμάτησαν την εξέλιξη της διόγκωσης του σπλήνα σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία και σε 3% των ασθενών χρειάστηκε σπληνεκτομή.

Κακοήθης νεοπλασία των κυττάρων

Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη των μυελοειδών κυττάρων *in vitro* και παρόμοια αποτελέσματα μπορεί επίσης να παρατηρηθούν σε ορισμένα μη-μυελοειδή κύτταρα *in vitro*.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης της φιλγραστίμης σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ή με χρόνια μυελογενή λευχαιμία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η φιλγραστίμη δεν ενδείκνυται για χρήση σε τέτοιες καταστάσεις. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται προκειμένου να γίνει διάκριση της διάγνωσης του μετασχηματισμού των βλαστών της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας από την οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Λόγω των περιορισμένων δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με δευτεροπαθή AML, η φιλγραστίμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης της φιλγραστίμης σε ασθενείς με *de novo* AML ηλικίας

< 55 ετών χωρίς κυτταρογενετικές ανωμαλίες (t(8;21), t(15;17), και inv(16)) δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Θρομβοπενία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη, έχει αναφερθεί θρομβοπενία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να ελέγχεται στενά, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής με φιλγραστίμη. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή ή η μείωση των δόσεων της φιλγραστίμης σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία που εμφανίζουν θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < $100 \times 10^9/l$).

Λευκοκυττάρωση

Έχει παρατηρηθεί αριθμός λευκοκυττάρων $100 \times 10^9/l$ ή και υψηλότερος σε ποσοστό μικρότερο του 5% των ασθενών με καρκίνο που ελάμβαναν φιλγραστίμη σε δόσεις άνω των 0,3 MU/kg/ημέρα (3 μg/kg/ημέρα). Δεν έχει αναφερθεί καμία ανεπιθύμητη ενέργεια άμεσα σχετιζόμενη με αυτό το βαθμό λευκοκυττάρωσης. Όμως, λαμβάνοντας υπόψη τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη σοβαρή λευκοκυττάρωση, θα πρέπει να γίνονται μετρήσεις των λευκοκυττάρων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιλγραστίμη. Εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων υπερβαίνει τα $50 \times 10^9/l$ μετά από το αναμενόμενο ναδίρ, η φιλγραστίμη θα πρέπει αμέσως να διακόπτεται. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης της φιλγραστίμης για την κινητοποίηση των PBPC, αυτή θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δοσολογία της, αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων αυξηθεί σε $> 70 \times 10^9/l$.

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Οι ρυθμοί παραγωγής αντισωμάτων έναντι της φιλγραστίμης είναι γενικά χαμηλοί. Εμφανίζονται δεσμευτικά αντισώματα όπως αναμένεται με όλα τα βιολογικά. Ωστόσο δεν έχουν συσχετιστεί επί του παρόντος με εξουδετερωτική δραστηριότητα.

Αορτίτιδα

Έχει αναφερθεί αορτίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή άτομα και σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, οσφυαλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αορτίτιδα διαγνώστηκε με αξονική τομογραφία και αντιμετωπίστηκε με διακοπή του παράγοντα G-CSF. Βλ. επίσης παράγραφο 4.8.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με συννοσηρότητες

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και δρεπανοκυτταρική νόσο

Σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή με δρεπανοκυτταρική νόσο έχει αναφερθεί δρεπανοκυτταρική κρίση, σε κάποιες περιπτώσεις θανατηφόρος, με τη χρήση φιλγραστίμης. Οι ιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν συνταγογραφούν φιλγραστίμη σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Οστεοπόρωση

Σε ασθενείς με υποκείμενες οστεοπορωτικές νόσους των οστών, οι οποίοι υποβάλλονται σε συνεχή αγωγή με φιλγραστίμη για περισσότερους από 6 μήνες μπορεί να ενδείκνυται η παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με καρκίνο

Η φιλγραστίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αύξηση της δόσης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας πέραν των καθιερωμένων δοσολογικών σχημάτων.

Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με αυξημένες δόσεις χημειοθεραπείας

Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγούνται στους ασθενείς υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας διότι δεν έχει αποδειχθεί η βελτίωση των παραμέτρων του όγκου, ενώ εντατικοποιημένες δόσεις χημειοθεραπευτικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων των καρδιολογικών, πνευμονικών, νευρολογικών και δερματολογικών επιδράσεων (παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στις συνταγογραφικές πληροφορίες των ειδικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται).

Επίδραση της χημειοθεραπείας στα ερυθροκύτταρα και τα θρομβοκύτταρα

Η αγωγή με τη φιλγραστίμη ως μονοθεραπεία δεν αποκλείει την πρόκληση θρομβοπενίας και αναιμίας εξαιτίας της μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας. Επειδή υπάρχει πιθανότητα να ληφθούν υψηλότερες δόσεις χημειοθεραπείας (π.χ. πλήρεις δόσεις του εφαρμοζόμενου δοσολογικού σχήματος) ο ασθενής μπορεί να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοπενίας και αναιμίας. Συνιστάται ο συστηματικός έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν χορηγούνται μόνοι τους ή σε συνδυασμό χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία.

Η χρήση των κινητοποιημένων από τη φιλγραστίμη PBPC έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το βάθος και τη διάρκεια της θρομβοπενίας μετά από μυελοκατασταλτική ή μυελοαφανιστική χημειοθεραπεία.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενής λευχαιμία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα

Στο πλαίσιο μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS) και η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) έχουν συσχετιστεί με τη χρήση της πεγφιλγραστίμη, ενός εναλλακτικού G-CSF, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα. Δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια συσχέτιση μεταξύ της φιλγραστίμης και του MDS / της AML. Ωστόσο, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα MDS/AML.

Άλλες ειδικές προφυλάξεις

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της φιλγραστίμης σε ασθενείς με σημαντικά μειωμένα μυελογενή προγονικά κύτταρα. Η φιλγραστίμη δρα κυρίως σε πρόδρομα κύτταρα ουδετερόφιλων για να ασκήσει την επίδρασή της στην αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων. Επομένως, σε ασθενείς με μειωμένα πρόδρομα κύτταρα η απόκριση των ουδετερόφιλων μπορεί να μειωθεί (όπως στην περίπτωση όσων υποβάλλονται σε παρατεταμένη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, ή όσων ο όγκος έχει διηθήσει το μυελό των οστών).

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων ακολουθούμενη από μεταμόσχευση έχουν αναφερθεί περιστασιακά αγγειακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων φλεβοαποφρακτικής νόσου και διαταραχών του όγκου των υγρών.

Υπάρχουν αναφορές αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD) και θανάτων σε ασθενείς που έλαβαν G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Αυξημένη αιμοποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών ως ανταπόκριση στη θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες έχει συσχετιστεί με παροδικά παθολογικά ευρήματα σε σαρώσεις των οστών. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ερμηνεύονται αποτελέσματα απεικόνισης οστών.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των PBPC

Κινητοποίηση

Δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες συγκρίσεις των δύο συνιστώμενων μεθόδων κινητοποίησης (μονοθεραπεία με φιλγραστίμη ή σε συνδυασμό με μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία) στον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Ο βαθμός απόκλισης μεταξύ των ασθενών και μεταξύ των εργαστηριακών προσδιορισμών των κυττάρων CD34⁺ δείχνει ότι είναι δύσκολη η άμεση σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μελετών. Κατά συνέπεια είναι δύσκολο να συστηθεί μια βέλτιστη μέθοδος. Η επιλογή της μεθόδου κινητοποίησης πρέπει να γίνεται με βάση τους συνολικούς στόχους της θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

Προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες

Ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί πολύ εκτεταμένη προηγούμενη μυελοκατασταλτική θεραπεία, είναι δυνατόν να μην εμφανίσουν επαρκή κινητοποίηση αυτών των PBPC, ώστε να επιτευχθεί η ελάχιστη συνιστώμενη απόδοση ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα/kg) ή επιτάχυνση του ρυθμού επαναφοράς των αιμοπεταλίων στον ίδιο βαθμό.

Μερικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες προκαλούν ειδική τοξικότητα στη δεξαμενή αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την προγονική κινητοποίηση. Παράγοντες όπως η μελφαλάνη, η καρμουςτίνη (BCNU) και η καρβοπλατίνη, όταν χορηγούνται για μεγάλα διαστήματα πριν από τις προσπάθειες για προγονική κινητοποίηση μπορούν να μειώσουν την απόδοση των προγονικών κυττάρων. Όμως, η χορήγηση της μελφαλάνης, καρβοπλατίνης ή της BCNU μαζί με φιλγραστίμη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική για την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων. Όταν εξετάζεται η μεταμόσχευση PBPC, συνιστάται να προγραμματίζεται η διαδικασία κινητοποίησης των βλαστοκυττάρων στα αρχικά στάδια του κύκλου αγωγής του ασθενούς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται ως προς τον αριθμό των προγονικών κυττάρων που κινητοποιούνται σε τέτοιους ασθενείς πριν τη χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας. Εάν οι αποδόσεις είναι ανεπαρκείς, όπως υπολογίζονται σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια, θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας, οι οποίες δεν απαιτούν υποστήριξη προγονικών κυττάρων.

Αξιολόγηση της απόδοσης των προγονικών κυττάρων

Κατά την αξιολόγηση του αριθμού των προγονικών κυττάρων που συλλέγονται σε ασθενείς υπό αγωγή με φιλγραστίμη θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη μέθοδο ποσοτικού προσδιορισμού. Τα αποτελέσματα ανάλυσης κυτταρομετρικής ροής των CD34⁺ κυττάρων ποικίλλουν ανάλογα με την ακριβή χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία και συνεπώς οι αριθμοί που συνιστώνται σύμφωνα με μελέτες άλλων εργαστηρίων θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Η στατιστική ανάλυση της σχέσης μεταξύ του αριθμού των CD34⁺ κυττάρων που έχουν επανεγχυθεί και του ρυθμού επαναφοράς των αιμοπεταλίων στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων δηλώνει μία περίπλοκη αλλά συνεχή σχέση.

Η σύσταση για ελάχιστες αποδόσεις $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ κυττάρων/kg βασίζεται σε εμπειρία που αναφέρεται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και έχει ως αποτέλεσμα την επαρκή αιματολογική αποκατάσταση. Αποδόσεις μεγαλύτερες από αυτή φαίνεται ότι σχετίζονται με ταχύτερη ανάνηψη, ενώ μικρότερες με βραδύτερη ανάνηψη.

Ειδικές προφυλάξεις σε υγιείς δότες που υποβάλλονται σε κινητοποίηση των PBPC

Η κινητοποίηση των PBPC δεν παρέχει άμεσο κλινικό όφελος σε υγιείς δότες και πρέπει να εξετάζεται μόνο για τους σκοπούς της αλλογενούς μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων.

Η κινητοποίηση των PBPC θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε δότες που πληρούν τα φυσιολογικά κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια επιλεξιμότητας για δωρεά βλαστοκυττάρων, με ιδιαίτερη προσοχή στις αιματολογικές παραμέτρους και σε λοιμώδεις νόσους.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης δεν έχει αξιολογηθεί σε υγιείς δότες ηλικίας < 16 ετών ή > 60 ετών.

Παρατηρήθηκε παροδική θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/l$) μετά από χορήγηση φιλγραστίμης και λευκαφαίρεσης στο 35% των ατόμων που μελετήθηκαν. Μεταξύ αυτών, αναφέρθηκαν δύο περιστατικά με αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$ και αποδόθηκαν στη διαδικασία λευκαφαίρεσης.

Σε περίπτωση που απαιτείται παραπάνω από μία λευκαφαίρεση, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε δότες με αριθμό αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/l$ πριν τη λευκαφαίρεση· γενικά δεν πρέπει να διενεργείται λευκαφαίρεση εάν τα αιμοπετάλια είναι $< 75 \times 10^9/l$.

Δεν πρέπει να πραγματοποιείται λευκαφαίρεση σε δότες με διαταραχές της πηκτικότητας ή με γνωστές διαταραχές της αιμόστασης.

Οι δότες που λαμβάνουν G-CSF για κινητοποίηση των PBPC πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι αιματολογικές παράμετροι επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές.

Ειδικές προφυλάξεις σε δέκτες αλλογενών PBPC που κινητοποιούνται με φιλγραστίμη

Τα πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ανοσολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μοσχεύματος των αλλογενών PBPC και του λήπτη μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξείας και χρόνιας GvHD σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με SCN

Η φιλγραστίμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή συγγενή ουδετεροπενία που εκδηλώνουν λευχαιμία ή παρουσιάζουν ενδείξεις λευχαιμικής εξέλιξης.

Αριθμός κυττάρων αίματος

Συμβαίνουν και άλλες αλλαγές στα κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της αναιμίας και παροδικών αυξήσεων των μυελογενών προγονικών κυττάρων, οι οποίες απαιτούν στενή παρακολούθηση των αριθμών των κυττάρων.

Εξέλιξη σε λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Ειδική προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά τη διάγνωση SCN, ώστε να διαχωρίζονται από άλλες αιματολογικές διαταραχές, όπως είναι η απλαστική αναιμία, η δυσπλασία του μυελού των οστών και η μυελογενής λευχαιμία. Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος και προσδιορισμός του διαφορικού τύπου καθώς και μετρήσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων και εκτίμηση της μορφολογίας του μυελού των οστών και του καρυότυπου.

Έχουν παρουσιαστεί σε χαμηλή συχνότητα (περίπου 3%) περιστατικά μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS) ή λευχαιμίας σε ασθενείς με SCN που είχαν λάβει αγωγή με φιλγραστίμη κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Αυτή η παρατήρηση έγινε μόνο σε ασθενείς με συγγενή ουδετεροπενία. Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και οι λευχαιμίες είναι φυσικές επιπλοκές της ασθένειας και η συσχέτιση τους με τη θεραπεία με φιλγραστίμη είναι ασαφής. Μία υποομάδα περίπου 12% των ασθενών που είχαν φυσιολογικές κυτταρογενετικές αξιολογήσεις κατά την έναρξη της αγωγής, βρέθηκαν στη συνέχεια να έχουν ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της μονοσωμίας 7, σε επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση ρουτίνας. Είναι προς το παρόν ασαφές εάν μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με SCN θα προδιέθετε τους ασθενείς σε κυτταρογενετικές ανωμαλίες, σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή σε λευχαιμική εκτροπή. Συνιστάται να γίνονται στους ασθενείς σε τακτά χρονικά διαστήματα (περίπου κάθε 12 μήνες) μορφολογικές και κυτταρογενετικές εξετάσεις του μυελού των οστών.

Άλλες ειδικές προφυλάξεις

Θα πρέπει να αποκλείονται αιτίες παροδικής ουδετεροπενίας, όπως ιογενείς λοιμώξεις.

Η αιματοουρία ήταν συχνή, ενώ σε ένα μικρό αριθμό ασθενών εμφανίστηκε πρωτεϊνουρία. Θα πρέπει

να γίνονται συστηματικές αναλύσεις ούρων ώστε να ελεγχθούν αυτά τα ενδεχόμενα. Δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα νεογνά και σε ασθενείς με αυτοάνοση ουδετεροπενία.

Ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

Αριθμός κυττάρων αίματος

Ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας με φιλγραστίμη. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν πολύ γρήγορα και με μία σημαντική αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων στην αρχική δόση της φιλγραστίμης. Συνιστάται να προσδιορίζεται ο ANC καθημερινά τις πρώτες 2-3 ημέρες της χορήγησης φιλγραστίμης. Κατόπιν συνιστάται ο ANC να προσδιορίζεται τουλάχιστον δύο φορές εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες και ακολούθως μία φορά την εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Κατά τη διάρκεια των ενδιάμεσων δόσεων με 30 MU (300 μg)/ημέρα φιλγραστίμης, μπορεί να υπάρξουν μεγάλες διακυμάνσεις του ANC των ασθενών σε σχέση με το χρόνο. Για να υπολογιστεί ο ANC ενός ασθενούς στο κατώτερο σημείο ή ναδίρ, συνιστάται να λαμβάνονται δείγματα αίματος για μέτρηση του ANC ακριβώς πριν από κάθε προγραμματισμένη χορήγηση δόσης φιλγραστίμης.

Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με αυξημένες δόσεις μυελοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων

Η μονοθεραπεία με φιλγραστίμη δεν αποκλείει τη θρομβοπενία και την αναιμία λόγω μυελοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Ως αποτέλεσμα της δυνατότητας λήψης υψηλότερων δόσεων ή μεγαλύτερου αριθμού αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στη θεραπεία με φιλγραστίμη, ο ασθενής μπορεί να βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοπενίας και αναιμίας. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων (βλ. παραπάνω).

Λοιμώξεις και κακοήθειες που προκαλούν μυελοκαταστολή

Η ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται σε ευκαιριακές διηθητικές λοιμώξεις του μυελού των οστών όπως το σύμπλεγμα από *Mycobacterium avium* ή σε κακοήθειες όπως το λέμφωμα. Σε ασθενείς με γνωστές διηθητικές λοιμώξεις του μυελού των οστών ή κακοήθεια, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χορήγηση της κατάλληλης αγωγής για την αντιμετώπιση της υποκείμενης κατάστασης επιπρόσθετα της χορήγησης της φιλγραστίμης για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας. Οι επιδράσεις της φιλγραστίμης στην ουδετεροπενία που οφείλεται σε διηθητική λοίμωξη του μυελού των οστών ή σε κακοήθεια δεν έχουν επαρκώς τεκμηριωθεί.

Έκδοχα

Σορβιτόλη (E420)

Το Zefylti περιέχει σορβιτόλη (E420). Στους ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Μωρά και νεαρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών) μπορεί να μην έχουν ακόμη διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI). Φάρμακα (που περιέχουν σορβιτόλη/φρουκτόζη) και χορηγούνται ενδοφλεβίως μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και θα πρέπει να αντενδείκνυνται σε αυτόν τον πληθυσμό, εκτός εάν υπάρχει απαραίτητη κλινική ανάγκη και δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές επιλογές.

Αναλυτικό ιστορικό αναφορικά με τα συμπτώματα της HFI πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή πριν τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη

σύριγγα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Πολυσορβικό 80 (E433)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,02 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει αποδειχθεί ρητά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα χορήγησης της φιλγραστίμης την ίδια ημέρα με τη μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Λόγω της ευαισθησίας των ταχέως διαιρούμενων μυελογενών κυττάρων στη μυελοκατασταλτική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, δε συνιστάται η χρήση της φιλγραστίμης κατά το χρονικό διάστημα από 24 ώρες πριν μέχρι 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία. Προκαταρκτικά στοιχεία από μικρό αριθμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη θεραπεία με φιλγραστίμη και 5-Φθοροουρακίλη αποδεικνύουν ότι η σοβαρότητα της ουδετεροπενίας μπορεί να επιδεινωθεί.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλους αιματοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες δεν έχουν διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Εφόσον το λίθιο προάγει την απελευθέρωση ουδετερόφιλων, είναι πιθανόν να ενισχύει την επίδραση της φιλγραστίμης. Εάν και αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει επισήμως διερευνηθεί, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι μια τέτοιου τύπου αλληλεπίδραση είναι επιβλαβής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φιλγραστίμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα απώλειας εμβρύων στα κουνέλια με μεγάλα πολλαπλάσια της κλινικής έκθεσης και με την παρουσία της μητρικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία στις οποίες τεκμηριώνεται δίοδος της φιλγραστίμης μέσω του πλακούντα σε έγκυες γυναίκες.

Η φιλγραστίμη δεν συστήνεται κατά την διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φιλγραστίμη / οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με φιλγραστίμη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Η φιλγραστίμη δεν επηρεάζει την αναπαραγωγική απόδοση ή τη γονιμότητα στους αρσενικούς ή τους θηλυκούς επίμυες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φιλγραστίμη μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη μετά τη χορήγηση φιλγραστίμης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιλγραστίμη συγκαταλέγονται οι εξής: αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες (συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίας και του ARDS), σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων, σπληνομεγαλία βαριάς μορφής/ρήξη του σπλήνα, εξέλιξη σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή λευχαιμία σε ασθενείς SCN, GvHD σε ασθενείς που λαμβάνουν αλλογενή μεταφορά μυελού των οστών ή μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων του περιφερικού αίματος και δρεπανοκυτταρική κρίση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η πυρεξία, το μυοσκελετικό άλγος (που περιλαμβάνει οστικό άλγος, πόνος σε ράχη, αρθραλγία, μυαλγία, άλγος σε άκρο, μυοσκελετικό άλγος, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, αυχενάλγία), η αναιμία, ο έμετος και η ναυτία. Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο, το μυοσκελετικό άλγος ήταν ήπιο ή μέτριο στο 10% και σοβαρό στο 3% των ασθενών.

Πίνακας σύνοψης ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα στον παρακάτω πίνακα περιγράφουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από κλινικές δοκιμές, καθώς και με αυθόρμητες αναφορές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Σηψαιμία Βρογχίτιδα Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Αναιμία ^ε	Σπληνομεγαλία ^α Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^ε	Λευκοκυττάρωση ^α	Ρήξη του σπλήνα ^α Δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία Υπερευαισθησία σε φάρμακο ^α Αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή ^β	Αναφυλακτική αντίδραση
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Μειωμένη όρεξη ^ε Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος	Υπερουριχαιμία Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος	Μειωμένη γλυκόζη αίματος Ψευδοποδάγρα ^α (Πυροφωσφορική Αρθροπάθεια) Διαταραχές όγκου υγρών

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ^α	Ζάλη Υπαισθησία Παραισθησία		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση Υπόταση	Φλεβοαποφρακτική νόσος ^δ	Σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων ^α Αορτίτιδα
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		Αιμόπτυση Δύσπνοια Βήχας ^α Στοματοφαρυγγικό άλγος ^{α,ε} Επίσταξη	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ^α Αναπνευστική ανεπάρκεια ^α Πνευμονικό οίδημα ^α Πνευμονική αιμορραγία Διάμεση πνευμονοπάθεια ^α Πνευμονική διήθηση ^α Υποξία	
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια ^{α,ε} Έμετος ^{α,ε} Ναυτία ^α	Άλγος στόματος Δυσκοιλιότητα ^ε		
Ηπατοχολικές διαταραχές		Ηπατομεγαλία Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία ^α	Εξάνθημα ^α Ερύθημα	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	Δερματική αγγειίτιδα ^α Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικό άλγος ^γ	Μυϊκοί σπασμοί	Οστεοπόρωση	Μειωμένη οστική πυκνότητα Έξαρση ρευματοειδούς αρθρίτιδας
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος		Δυσουρία Αιματουρία	Λευκωματουρία	Σπειραματονεφρίτιδα Ούρα μη φυσιολογικά

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση ^α Φλεγμονή βλεννογόνου ^α Πυρεξία	Θωρακικό άλγος ^α Άλγος ^α Εξασθένιση ^α Κακουχία ^ε Περιφερικό οίδημα ^ε	Αντίδραση στη θέση ένεσης	
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση		Αντίδραση κατά τη μετάγγιση ^ε		

^α Βλ. παράγραφο γ (Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών)

^β Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις GnHD και θάνατοι σε ασθενείς ύστερα από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παράγραφο γ)

^γ Περιλαμβάνει οστικό άλγος, οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, άλγος σε άκρο, μυοσκελετικό άλγος, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, αυχεναλγία

^δ Περιστατικά που παρατηρήθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή σε κινητοποίηση των PBPC

^ε Ανεπιθύμητες ενέργειες με υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς με φίλγραστίμη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και σχετιζόμενες με τις συνέπειες της υποκείμενης κακοήθειας ή της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, δύσπνοιας και υπότασης παρουσιάστηκαν κατά την αρχική ή τις επακόλουθες θεραπείες σε κλινικές δοκιμές και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Γενικά, οι αναφορές ήταν συχνότερες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Σε μερικές περιπτώσεις, τα συμπτώματα επανεμφανίστηκαν με την επαναχορήγηση του φαρμάκου, υποδηλώνοντας αιτιώδη συσχέτιση. Η φίλγραστίμη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες

Σε κλινικές δοκιμές και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες συμπεριλαμβανομένης διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονικού οιδήματος και πνευμονικής διήθησης έχουν αναφερθεί σε ορισμένες περιπτώσεις με έκβαση αναπνευστική ανεπάρκεια, ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), οι οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Σπληνομεγαλία και ρήξη του σπλήνα

Περιπτώσεις σπληνομεγαλίας και ρήξης του σπλήνα έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση φίλγραστίμης. Ορισμένες περιπτώσεις ρήξης του σπλήνα ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων

Περιστατικά συνδρόμου αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων έχουν αναφερθεί με τη χρήση παραγόντων διέγερσης αποικίων κοκκιοκυττάρων. Τα περιστατικά αυτά έχουν εμφανισθεί γενικότερα σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήθεις νόσους, σηψαιμία, ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές φαρμακευτικές αγωγές χημειοθεραπείας ή που βρίσκονται υπό διαδικασία αφαίρεσης (βλ.

παράγραφο 4.4).

Δερματική αγγειίτιδα

Έχει αναφερθεί δερματική αγγειίτιδα σε ασθενείς που τους χορηγείται φιλγραστίμη. Ο μηχανισμός δημιουργίας αγγειίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη δεν είναι γνωστός. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας χρήσης, η δερματική αγγειίτιδα έχει αναφερθεί στο 2% των ασθενών με SCN.

Λευκοκυττάρωση

Παρατηρήθηκε λευκοκυττάρωση ($WBC > 50 \times 10^9/l$) στο 41% των φυσιολογικών δοτών και παροδική θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/l$) μετά από χορήγηση φιλγραστίμης και λευκαφαίρεση στο 35% των δοτών (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο Sweet

Περιπτώσεις συνδρόμου Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φιλγραστίμη.

Ψευδοουρική αρθρίτιδα (πυροφωσφορική χονδρασβέστωση)

Έχει αναφερθεί ψευδοουρική αρθρίτιδα (πυροφωσφορική χονδρασβέστωση) σε ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φιλγραστίμη.

GvHD

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις GvHD και θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν G-CSF ύστερα από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς δείχνουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φιλγραστίμης είναι παρόμοιες σε ενήλικες και σε παιδιά που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχουν ηλικιακά εξαρτώμενες διαφορές στην φαρμακοκινητική της φιλγραστίμης. Η μόνη σταθερά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν μυοσκελετικό άλγος, το οποίο δεν είναι διαφορετικό από την εμπειρία στον ενήλικο πληθυσμό.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για περαιτέρω αξιολόγηση της χρήσης φιλγραστίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών συγκρινόμενα με νεότερους ενήλικες (> 18 ετών), που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και η κλινική εμπειρία δεν έχει αναγνωρίσει διαφορές ανάμεσα στις αποκρίσεις μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ενήλικων ασθενών. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για περαιτέρω αξιολόγηση της χρήσης φιλγραστίμης σε ηλικιωμένους ασθενείς για άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις της φιλγραστίμης.

Παιδιατρικοί SCN ασθενείς

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μειωμένης οστικής πυκνότητας και οστεοπόρωσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με SCN που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με φιλγραστίμη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι επιδράσεις της υπερδοσολογίας από φιλγραστίμη δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η διακοπή της θεραπείας με φιλγραστίμη συνήθως έχει ως αποτέλεσμα την κατά 50% μείωση των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων εντός 1 έως 2 ημερών, με επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα σε 1 έως 7 ημέρες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγέρτες, παράγοντες διέγερσης αποικιών, κωδικός ATC: L03AA02

Το Zefylti είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Ο ανθρώπινος παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, η οποία ρυθμίζει την παραγωγή και απελευθέρωση λειτουργικών ουδετερόφιλων από το μυελό των οστών. Το φιλγραστίμη που περιέχει r-metHuG-CSF (φιλγραστίμη) προκαλεί σημαντικές αυξήσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα μέσα σε 24 ώρες, με μικρές αυξήσεις των μονοκυττάρων. Σε ορισμένους ασθενείς με SCN, η φιλγραστίμη μπορεί επίσης να προκαλέσει μικρή αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων ηωσινόφιλων και βασεόφιλων σχετικά με την αρχική εξέταση. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ενδεχομένως να παρουσιάσουν ηωσινοφιλία ή βασεοφιλία πριν από τη θεραπεία. Οι αυξήσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων είναι δοσο-εξαρτώμενες στις συνιστώμενες δόσεις. Τα ουδετερόφιλα που παράγονται σε απόκριση της φιλγραστίμης εμφανίζουν φυσιολογική ή ενισχυμένη λειτουργία, όπως αποδεικνύεται από εξετάσεις χημειοτακτικής δράσης και φαγοκυτταρικής λειτουργίας. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας με φιλγραστίμη, ο αριθμός των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων μειώνεται κατά 50% εντός 1 έως 2 ημερών και σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 1 έως 7 ημερών.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία οδηγεί σε σημαντικές μειώσεις της συχνότητας, της σοβαρότητας και της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Η αγωγή με φιλγραστίμη μειώνει σημαντικά τη διάρκεια της εμπύρετης ουδετεροπενίας, τη χρήση αντιβιοτικών και τη νοσηλεία μετά από χημειοθεραπεία επαγωγής για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοαφανιστική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σε καμία απ' αυτές τις περιπτώσεις δε μειώθηκε η συχνότητα του πυρετού και των τεκμηριωμένων λοιμώξεων. Η διάρκεια του πυρετού δε μειώθηκε σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μυελοαφανιστική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η χρήση της φιλγραστίμης, είτε μόνη της είτε μετά από χημειοθεραπεία, κινητοποιεί τα αιματοποιητικά προγονικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα. Αυτά τα αυτόλογα PBPC μπορεί να συγκεντρωθούν και να επανεγχυθούν μετά από κυτταροτοξική θεραπεία υψηλών δόσεων, είτε αντί για μεταμόσχευση μυελού των οστών είτε επιπρόσθετα σε αυτήν. Η έγχυση των PBPC επιταχύνει την αιματοποιητική ανάνηψη μειώνοντας τη διάρκεια του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών και την ανάγκη για μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.

Οι λήπτες αλλογενών PBPC που κινητοποιούνται με τη φιλγραστίμη είχαν σημαντικά ταχύτερη αιματολογική ανάνηψη, που οδήγησε σε σημαντική μείωση του χρόνου μη υποστηριζόμενης ανάνηψης αιμοπεταλίων, σε σύγκριση με την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Μια αναδρομική Ευρωπαϊκή μελέτη αξιολόγησης της χρήσης G-CSF μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ασθενείς με οξείες λευχαιμίες έδειξε μια αύξηση του κινδύνου GvHD, της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία (TRM) και της θνησιμότητας όταν χορηγήθηκαν G-CSF. Σε μια ξεχωριστή αναδρομική διεθνή μελέτη σε ασθενείς με οξείες και χρόνιες μυελογενείς λευχαιμίες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στον κίνδυνο GvHD, TRM και θνησιμότητας. Μια μετα-ανάλυση μελετών αλλογενών μεταμοσχεύσεων, που περιελάμβανε τα αποτελέσματα εννέα προοπτικών τυχαιοποιημένων δοκιμών, 8 αναδρομικών μελετών και 1 μελέτης ελέγχου περιστατικών, δεν έδειξε επίδραση στον κίνδυνο οξείας GvHD, χρόνιας GvHD ή πρόωρης θνησιμότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία.

Πίνακας 3 Σχετικός κίνδυνος (95% διαστήματος εμπιστοσύνης) για GvHD και TRM μετά από θεραπεία με G-CSF κατόπιν μεταμόσχευσης μυελού των οστών

Σχετικός κίνδυνος (95% διαστήματος εμπιστοσύνης) για GvHD και TRM μετά από θεραπεία με G-CSF κατόπιν μεταμόσχευσης μυελού των οστών					
Δημοσίευση	Περίοδος μελέτης	N	Οξεία βαθμού II-IV GvHD	Χρόνια GvHD	TRM
Μετα-ανάλυση (2003)	1986-2001a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Ευρωπαϊκή αναδρομική μελέτη (2004)	1992-2002b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Διεθνής αναδρομική μελέτη (2006)	1995-2000b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Η ανάλυση περιέλαβε μελέτες που αφορούσαν μεταμόσχευση μυελού των οστών στη διάρκεια αυτής της περιόδου. Κάποιες μελέτες χρησιμοποίησαν GM-CSF (παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων).

^b Η ανάλυση περιέλαβε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Χρήση φιλγραστίμης για την κινητοποίηση των PBPC σε φυσιολογικούς δότες πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση PBPC

Σε φυσιολογικούς δότες, μια δόση 10 μg/kg/ημέρα που χορηγείται υποδόρια για 4 έως 5 συνεχόμενες ημέρες επιτρέπει τη συλλογή $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ κυττάρων/kg σωματικού βάρους του λήπτη στην πλειονότητα των δοτών μετά από δύο λευκαφαιρέσεις.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς, παιδιά ή ενήλικες, με SCN (σοβαρή συγγενή, κυκλική και ιδιοπαθή ουδετεροπενία) προκαλεί μια σταθερή αύξηση του απόλυτου αριθμού των ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα και μείωση της λοίμωξης και σχετικών συμβαμάτων.

Η χρήση της φιλγραστίμης σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV διατηρεί τους αριθμούς των ουδετερόφιλων φυσιολογικούς ώστε να επιτραπεί η προγραμματισμένη δόση αντικού ή/και άλλης μυελοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι ασθενείς με λοίμωξη από HIV που υποβάλλονται σε θεραπεία με φιλγραστίμη εμφανίζουν αύξηση της αντιγραφής του HIV.

Όπως και με άλλους αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες, ο παράγοντας G-CSF έχει εμφανίσει *in vitro* διεγερτικές ιδιότητες στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η κάθαρση της φιλγραστίμης έχει αποδειχτεί ότι ακολουθεί φαρμακοκινητική πρώτης τάξης μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης ορού της φιλγραστίμης είναι περίπου 3,5 ώρες, με ρυθμό κάθαρσης περίπου 0,6 mL/min/kg. Η συνεχής έγχυση με φιλγραστίμη για περίοδο έως 28 ημερών, σε ασθενείς που αναρρώνουν από αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, είχε ως αποτέλεσμα την απουσία στοιχείων για τη συσσώρευση του φαρμάκου και συγκρίσιμες ημίσειες ζωές απομάκρυνσης. Υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της δόσης και της συγκέντρωσης ορού της φιλγραστίμης, είτε χορηγείται ενδοφλέβια είτε υποδόρια. Μετά από υποδόρια χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων, οι συγκεντρώσεις ορού διατηρήθηκαν σε επίπεδα

πάνω από 10 ng/mL για 8 έως 16 ώρες. Ο όγκος κατανομής στο αίμα είναι περίπου 150 mL/kg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η φιλγραστίμη μελετήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας μέχρι 1 έτους, που αποκάλυψαν αλλαγές που οφείλονται στις αναμενόμενες φαρμακολογικές δράσεις συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων στα λευκοκύτταρα, μυελοειδή υπερπλασία του μυελού των οστών, εξωμυελική κοκκιοποίηση και διόγκωση του σπλήνα. Αυτές οι αλλαγές αναστρέφονται όλες μετά την διακοπή της θεραπείας.

Οι επιδράσεις της φιλγραστίμης στην προγεννητική ανάπτυξη έχουν μελετηθεί σε επίμυες και κουνέλια. Ενδοφλέβια (80 μg/kg/ημέρα) χορήγηση της φιλγραστίμης σε κουνέλια κατά την διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης ήταν τοξική για την μητέρα και παρατηρήθηκαν αυξημένη αυτόματη αποβολή, απώλεια μετά την εμφύτευση, και μειωμένο μέσο μέγεθος και βάρος των ζωντανών νεογνών.

Με βάση τα στοιχεία που αναφέρθηκαν για ένα άλλο προϊόν φιλγραστίμης παρόμοιο με το προϊόν αναφοράς, παρατηρήθηκαν συγκρίσιμα ευρήματα συν αυξημένες εμβρυϊκές διαμαρτίες σε 100 μg/kg/ημέρα, μία τοξική για την μητέρα δόση η οποία αντιστοιχεί σε συστηματική έκθεση των περίπου 50-90 φορές έκθεσης που παρατηρείται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την κλινική δόση των 5 μg/kg/ημέρα. Το όριο δόσης όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες για την εμβρυοτοξικότητα σε αυτήν την μελέτη ήταν 10 μg/kg/ημέρα, η οποία αντιστοιχεί σε μία συστηματική έκθεση των περίπου 3-5 φορές έκθεσης που παρατηρείται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την κλινική δόση.

Σε έγκυους επίμυες δεν παρατηρήθηκε μητρική ή εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις μέχρι και 575 μg/kg/ημέρα. Απόγονοι των επίμυων στους οποίους χορηγήθηκε φιλγραστίμη κατά την διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου και περιόδου γαλουχίας, παρουσίασαν καθυστέρηση στην εξωτερική διαφοροποίηση και καθυστέρηση ανάπτυξης (≥ 20 μg/kg/ημέρα) και ελαφρώς μειωμένο ποσοστό επιβίωσης (100 μg/kg/ημέρα).

Η φιλγραστίμη δεν είχε καμία παρατηρηθείσα επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών επίμυων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό νάτριο
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Ύδωρ για ενέσιμα
Αέριο άζωτο

6.2 Ασυμβατότητες

Το Zefylti δεν πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Η αραιωμένη φιλγραστίμη μπορεί να απορροφηθεί σε γυαλί και πλαστικά υλικά, εκτός εάν έχει αραιωθεί σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%) (βλ. παράγραφο 6.6).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος για έγχυση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν την χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και υπό κανονικές συνθήκες δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Διατηρείτε την προγεμισμένη σύριγγα στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της διάρκειας ζωής του και για σκοπούς χρήσης εν κινήσει, ο ασθενής μπορεί να αφαιρέσει το προϊόν από το ψυγείο και να το φυλάξει σε θερμοκρασία δωματίου (όχι πάνω από 25°C) για μία μόνο περίοδο έως και 72 ωρών. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το προϊόν δεν πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και πρέπει να απορριφθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα τύπου I με μόνιμα προσαρτημένη βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα στο άκρο και τυπωμένα σημάδια για διαβαθμίσεις από 0,1 mL έως 1 mL (μείζονες διαβαθμίσεις στο 0,1 mL και μικρές διαβαθμίσεις από 0,025 mL έως 1 mL).

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,5 mL διαλύματος.

Το Zefylti διατίθεται σε μοναδιαίες συσκευασίες που περιέχουν 1 προγεμισμένη σύριγγα και 5 προγεμισμένες σύριγγες, με ή χωρίς προστατευτικό κάλυμμα βελόνας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν χρησιμοποιηθεί. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια.

Το Zefylti δεν περιέχει συντηρητικό. Λόγω του πιθανού κινδύνου μικροβιακής μόλυνσης, οι προγεμισμένες σύριγγες Zefylti προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Αραιώση πριν από τη χορήγηση (προαιρετικά)

Εάν απαιτείται, το Zefylti μπορεί να αραιωθεί σε 5% γλυκόζη.

Δεν συνιστάται σε καμία στιγμή η αραιώση σε τελική συγκέντρωση μικρότερη από 0,2 MU/mL (2 µg/mL).

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φιλγραστίμη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις μικρότερες των 1,5 MU/mL (15 µg/mL), πρέπει να προστίθεται ανθρώπινη λευκωματίνη ορού (HSA) έως την τελική συγκέντρωση των 2 mg/mL.

Παράδειγμα: Σε τελικό όγκο ένεσης 20 mL, οι συνολικές δόσεις φιλγραστίμης που είναι μικρότερες από 30 MU (300 µg) πρέπει να χορηγούνται με την προσθήκη 0,2 mL 200 mg/mL (20%) διαλύματος ανθρώπινης λευκωματίνης Ph. Eur.

Όταν αραιώνεται σε διάλυμα γλυκόζης 5%, το Zefylti είναι συμβατό με γυαλί, πολυπροπυλένιο.

Χρήση προγεμισμένης σύριγγας που φέρει προστατευτικό κάλυμμα βελόνης

Το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνης καλύπτει τη βελόνη μετά την ένεση για την πρόληψη τραυματισμού από νυγμό με τη βελόνη. Αυτό δεν επηρεάζει το φυσιολογικό χειρισμό της σύριγγας. Ωθήστε το έμβολο αργά και σταθερά μέχρι να έχει χορηγηθεί ολόκληρη η δόση και να μην μπορεί το έμβολο να πιεστεί περαιτέρω. Ενώ συνεχίζετε να πιέζετε το έμβολο, απομακρύνετε τη σύριγγα από τον ασθενή. Όταν αφήσετε το έμβολο, το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνης θα καλύψει τη βελόνη.

Χρήση προγεμισμένης σύριγγας που δε φέρει προστατευτικό κάλυμμα βελόνης

Η προγεμισμένη σύριγγα χωρίς προστατευτικό ασφαλείας βελόνας θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600 Prague 9
Τσεχική Δημοκρατία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 February 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zefylti 30 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
φιλγραστίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,5 mL περιέχει 30 MU φιλγραστίμης (0,6 mg/mL).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Οξικό νάτριο, πολυσορβικό 80 (E433), σορβιτόλη (E420), αέριο άζωτο και ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φυλλάδιο για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση

1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό βελόνας.
5 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό βελόνας.
1 προγεμισμένη σύριγγα χωρίς προστατευτικό βελόνας.
5 προγεμισμένες σύριγγες χωρίς προστατευτικό βελόνας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση
Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.
Μην ανακινείτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Φυλάξτε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600 Prague
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zefylti 30 MU/0,5 mL

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΜΕ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΒΕΛΟΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Zeflyti 30 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση
φιλγγραστίμη
SC ή IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zefylti 48 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
φιλγραστίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,5 mL περιέχει 48 MU φιλγραστίμης (0,96 mg/mL).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Οξικό νάτριο, πολυσορβικό 80 (E433), σορβιτόλη (E420), αέριο άζωτο και ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φυλλάδιο για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση

- 1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό βελόνας.
- 5 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό βελόνας.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα χωρίς προστατευτικό βελόνας.
- 5 προγεμισμένες σύριγγες χωρίς προστατευτικό βελόνας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση
Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.
Μην ανακινείτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Φυλάξτε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600 Prague
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zefylti 48 MU/0,5 mL

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΜΕ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΒΕΛΟΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Zeflyti 48 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση
φιλγγραστίμη
SC ή IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zefylti 30 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
Zefylti 48 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα
φιλγραστίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zefylti και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Zefylti
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zefylti
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zefylti
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zefylti και ποια είναι η χρήση του

Το Zefylti είναι ένας αυξητικός παράγοντας των λευκοκυττάρων (παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων) και ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται κυτοκίνες. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες που παράγονται φυσιολογικά από τον οργανισμό, αλλά μπορούν επίσης να παρασκευαστούν με χρήση βιοτεχνολογίας, για να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα. Το Zefylti δρα ενδυναμώνοντας τον μυελό των οστών, ώστε να παράγει περισσότερα λευκοκύτταρα.

Τυχόν μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) μπορεί να συμβεί λόγω πολλών αιτιών και καθιστά τον οργανισμό σας λιγότερο ικανό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. Το Zefylti διεγείρει τον μυελό των οστών, ώστε να παράγει γρήγορα νέα λευκοκύτταρα.

Το Zefylti μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, μετά από αγωγή με χημειοθεραπεία, για να βοηθήσει στην πρόληψη των λοιμώξεων.
- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, για να βοηθήσει στην πρόληψη των λοιμώξεων.
- πριν από χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων, ώστε ο μυελός των οστών να παράγει περισσότερα βλαστοκύτταρα, τα οποία μπορούν να συλλεχθούν και να σας επαναχορηγηθούν μετά τη θεραπεία σας. Αυτά μπορούν να ληφθούν από εσάς ή από έναν δότη. Τα βλαστοκύτταρα θα επιστρέψουν στη συνέχεια στον μυελό των οστών και θα παράγουν κύτταρα του αίματος.
- για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, σε περίπτωση που πάσχετε από σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, για να βοηθήσει στην πρόληψη των λοιμώξεων.
- σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από τον ιό HIV, που θα βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου των λοιμώξεων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Zefylti

Μην χρησιμοποιήσετε το Zefylti

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φιλγραστίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Zefylti.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία εάν πάσχετε από:

- δρεπανοκυτταρική αναιμία, καθώς το Zefylti ίσως προκαλέσει δρεπανοκυτταρική κρίση
- οστεοπόρωση (νόσος των οστών).

Παρακαλείστε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας άμεσα κατά την διάρκεια της θεραπείας με Zefylti, σε περίπτωση που:

- παρουσιάσετε ξαφνικά σημεία αλλεργίας όπως εξάνθημα, φαγούρα ή κνίδωση του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή άλλων μερών του σώματος, λαχάνιασμα, συριγμό ή προβλήματα στην αναπνοή, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησία).
- εμφανίσετε φούσκωμα στο πρόσωπό σας ή στους αστραγάλους σας, αίμα στα ούρα σας ή ούρα χρώματος καφέ ή παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο από ό,τι συνήθως (σπειραματονεφρίτιδα).
- έχετε πόνο στην αριστερή άνω κοιλιακή χώρα, πόνο κάτω από τα αριστερά πλευρά ή στην κορυφή του αριστερού σας ώμου (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα διογκωμένου σπλήνα (σπληνομεγαλία) ή πιθανής ρήξης του σπλήνα).
- παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μωλωπισμό (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), οπότε το αίμα σας έχει μειωμένη ικανότητα πήξης).
- Σπάνια έχει αναφερθεί φλεγμονή της αορτής (το μεγάλο αιμοφόρο αγγείο που μεταφέρει αίμα από την καρδιά στο σώμα) σε καρκινοπαθείς και υγιείς δότες. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, οσφυαλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Ενημερώστε τον γιατρό σας στην περίπτωση που παρουσιάζετε τέτοια συμπτώματα.

Απώλεια ανταπόκρισης στην φιλγραστίμη

Εάν παρουσιάσετε απώλεια ανταπόκρισης ή αδυναμία διατήρησης ανταπόκρισης στη θεραπεία με φιλγραστίμη, ο γιατρός σας θα διερευνήσει τα αίτια συμπεριλαμβανομένου του εάν έχετε αναπτύξει αντισώματα που εξουδετερώνουν την δράση της φιλγραστίμης.

Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να σας παρακολουθεί στενά, δείτε την παράγραφο 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Εάν είστε ασθενής που πάσχει από σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε καρκίνο του αίματος (λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο [MDS]). Θα πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τους κινδύνους εμφάνισης καρκίνων του αίματος και τους ελέγχους που θα πρέπει να πραγματοποιούνται. Εάν εμφανίσετε ή είναι πιθανό να εμφανίσετε καρκίνους του αίματος, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Zefylti, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν είστε δότης βλαστοκυττάρων, η ηλικία σας πρέπει να είναι μεταξύ 16 και 60 ετών.

Προσέξτε ιδιαίτερα με άλλα προϊόντα που διεγείρουν τα λευκοκύτταρα

Το Zefylti είναι ένα προϊόν από μια ομάδα προϊόντων που διεγείρουν την παραγωγή των λευκοκυττάρων. Ο επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί θα πρέπει πάντοτε να καταγράφει το ακριβές προϊόν που χρησιμοποιείτε.

Άλλα φάρμακα και Zefylti

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Το Zefylti δεν έχει δοκιμαστεί σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες.

Το Zefylti δεν συστήνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν:

- είστε έγκυος ή θηλάζετε
- νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή
- σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zefylti, ενημερώστε τον γιατρό σας. Εάν χρησιμοποιείτε το Zefylti, πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό, εκτός εάν ο γιατρός σας σας συμβουλέψει διαφορετικά.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zefylti μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Συνιστάται να περιμένετε και να δείτε πώς νιώθετε μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου και προτού οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

Το Zefylti περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη σύριγγα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το Zefylti περιέχει πολυσορβικό 80 (E433)

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,02 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε γνωστή αλλεργία.

Το Zefylti περιέχει σορβιτόλη (E420)

Αυτό το φάρμακο περιέχει 50 mg σορβιτόλης (E420) σε κάθε mL.

Η σορβιτόλη (E420) είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, εσείς (ή το παιδί σας) δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Ασθενείς με HFI δεν μπορούν να διασπάσουν τη φρουκτόζη, που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε HFI ή εάν το παιδί σας δεν μπορεί πλέον να πάρει γλυκά φαγητά ή ποτά επειδή προκαλείται τάση για έμετο, έμετος ή έχει δυσάρεστες επιδράσεις όπως φούσκωμα, κράμπες στο στομάχι ή διάρροια.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zefylti

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς χορηγείται το Zefylti και πόσο πρέπει να πάρω;

Το Zefylti χορηγείται συνήθως ως καθημερινή ένεση μέσα στον ιστό που βρίσκεται ακριβώς κάτω από το δέρμα (γνωστή ως υποδόρια ένεση). Μπορεί επίσης να χορηγηθεί ως καθημερινή αργή ένεση μέσα στη φλέβα (γνωστή ως ενδοφλέβια έγχυση). Η συνήθης δόση ποικίλλει ανάλογα με τη νόσο σας και το βάρος σας. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο Zefylti θα πρέπει να πάρετε.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά από χημειοθεραπεία: Κανονικά θα λάβετε την πρώτη δόση σας με Zefylti τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία και τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη μεταμόσχευση του μυελού των οστών.

Εσείς ή τα άτομα που σας φροντίζουν μπορούν να εκπαιδευτούν στη χορήγηση υποδόριων ενέσεων, ώστε να μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία σας κατ' οίκον. Ωστόσο, δεν πρέπει να το επιχειρήσετε αυτό, εκτός εάν έχετε λάβει πρώτα επαρκή εκπαίδευση από τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί.

Για πόσο καιρό θα χρειαστεί να παίρνω το Zefylti;

Θα χρειαστεί να παίρνετε το Zefylti έως ότου ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας να είναι φυσιολογικός. Θα γίνονται τακτικά εξετάσεις αίματος για την παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων στον οργανισμό σας. Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο καιρό θα χρειαστεί να παίρνετε το Zefylti.

Χρήση σε παιδιά

Το Zefylti χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση των παιδιών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή που πάσχουν από σοβαρά χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων του αίματος (ουδετεροπενία). Η δοσολογία στα παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία είναι η ίδια όπως στους ενήλικες.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Zefylti από την κανονική

Μην αυξάνετε τη δόση που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Εάν πιστεύετε ότι έχετε κάνει ένεση με περισσότερο υλικό από ό,τι θα έπρεπε, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Zefylti

Εάν έχετε χάσει μία ένεση, ή σας έχει εγχυθεί πολύ μικρή ποσότητα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε οποιαδήποτε δόση που ξεχάσατε. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση, που περιλαμβάνει αδυναμία, πτώση της αρτηριακής πίεσης, δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο του προσώπου (αναφυλαξία), δερματικό εξάνθημα, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση), πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του φάρυγγα (αγγειοοίδημα) και πρόβλημα στην αναπνοή (δύσπνοια).

- σε περίπτωση που εμφανίσετε βήχα, πυρετό και δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).
- σε περίπτωση που εμφανίσετε βλάβη στους νεφρούς σας (σπειραματονεφρίτιδα). Στους ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη έχει παρατηρηθεί βλάβη των νεφρών. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε φούσκωμα στο πρόσωπο ή στους αστραγάλους σας, αίμα στα ούρα σας ή ούρα χρώματος καφέ ή εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε λιγότερο από ό,τι συνήθως.
- εάν εμφανίσετε κάποια ή ένα συνδυασμό των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών:
 - διόγκωση ή πρήξιμο, που μπορεί να συνδέεται με μειωμένη ούρηση, δυσκολία στην αναπνοή, κοιλιακή διόγκωση και αίσθημα πληρότητας και γενική αίσθηση κόπωσης. Τα συμπτώματα αυτά γενικά εμφανίζονται με ταχείς ρυθμούς.

Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας πάθησης που ονομάζεται «σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων» και προκαλεί την διαφυγή του αίματος από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία μέσα στο σώμα σας και χρειάζεται επείγοντως ιατρική παρακολούθηση.

σε περίπτωση που εμφανίσετε συνδυασμό οποιωνδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- πυρετός ή ρίγη, ή αίσθηση έντονου ψύχους, αυξημένη καρδιακή συχνότητα, σύγχυση ή αποπροσανατολισμός, δυσκολία στην αναπνοή, ακραίος πόνος ή δυσφορία και κολλώδες ή ιδρωμένο δέρμα.

Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα μιας πάθησης που ονομάζεται «σηψαιμία» (ονομάζεται επίσης «δηλητηρίαση του αίματος»), μια σοβαρή λοίμωξη με φλεγμονώδη απόκριση όλου του σώματος, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και να απαιτεί επείγουσα ιατρική φροντίδα.

- σε περίπτωση που εμφανίσετε πόνο στην αριστερή άνω κοιλιακή χώρα, πόνο κάτω από τα αριστερά πλευρά ή πόνο στην κορυφή του ώμου σας, καθώς μπορεί να υπάρχει πρόβλημα με τον σπλήνα σας (διόγκωση του σπλήνα (σπληνομεγαλία) ή ρήξη σπλήνα).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε θεραπεία για σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία και εμφανίσετε αίμα στα ούρα σας (αιματουρία). Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάζει τακτικά τα ούρα σας εάν παρουσιάσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια ή εάν βρεθεί πρωτεΐνη στα ούρα σας (πρωτεϊνουρία).

Μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της χρήσης της φιλγραστίμη είναι ο πόνος στους μύες ή στα οστά σας (μυοσκελετικός πόνος), ο οποίος θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με τη λήψη κλασικών φαρμάκων για την ανακούφιση του πόνου (αναλγητικά). Σε ασθενείς που υπόκεινται σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων ή μυελού των οστών, μπορεί να συμβεί Αντίδραση Μοσχεύματος κατά Ξενιστή (GvHD). Αυτή είναι μία αντίδραση των κυττάρων του δότη έναντι του ασθενή που λαμβάνει το μόσχευμα. Σημάδια και συμπτώματα περιλαμβάνουν εξάνθημα στις παλάμες των χεριών ή τα πέλματα των ποδιών και έλκη και πληγές στο στόμα σας, το έντερο, το ήπαρ, το δέρμα ή τα μάτια σας, τους πνεύμονες, τον κόλπο και τις αρθρώσεις.

Στους υγιείς δότες βλαστοκυττάρων μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των λευκοκυττάρων του αίματος (λευκοκυττάρωση) και μείωση των αιμοπεταλίων, η οποία μειώνει την ικανότητα πήξης του αίματός σας (θρομβοπενία). Αυτά θα παρακολουθούνται από τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων που μειώνει την ικανότητα πήξης του αίματος (θρομβοπενία)
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων αίματος (αναιμία)
- κεφαλαλγία
- διάρροια
- έμετος
- ναυτία
- ασυνήθης απώλεια ή αραίωση τριχών (αλωπεκία)
- αίσθημα κούρασης (κόπωση)
- πόνος και πρήξιμο στην επένδυση του πεπτικού σωλήνα που εκτείνεται από το στόμα έως τον πρωκτό (φλεγμονή βλεννογόνου)
- πυρετός (πυρεξία)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- φλεγμονή των πνευμόνων (βρογχίτιδα)
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- ουρολοίμωξη
- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- ζάλη
- μειωμένη αίσθηση ευαισθησίας, ιδιαίτερα στο δέρμα (υπαισθησία)
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών (παραισθησία)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- βήχας, βήχας με αίμα (αιμόπτυση)
- πόνος στο στόμα και τον φάρυγγα (στοματοφαρυγγικός πόνος)
- αιμορραγία από τη μύτη (επίσταξη)
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στο στόμα
- διόγκωση του ήπατος (ηπατομεγαλία)
- εξάνθημα
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- μυϊκοί σπασμοί
- πόνος κατά την ούρηση (δυσουρία)
- πόνος στο θώρακα
- πόνος
- γενικευμένη αδυναμία (εξασθένιση)
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία)
- πρήξιμο στα χέρια και τα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- αύξηση των επιπέδων ορισμένων ενζύμων στο αίμα
- μεταβολές στις βιοχημικές εξετάσεις του αίματος
- αντίδραση κατά τη μετάγγιση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- αύξηση των λευκοκυττάρων του αίματος (λευκοκυττάρωση)
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- απόρριψη του μεταμοσχευμένου μυελού των οστών (αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή)
- υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα (υπερουριχαιμία) (αυξημένο ουρικό οξύ αίματος)
- ηπατική βλάβη που προκαλείται από απόφραξη μικρών φλεβών εντός του ήπατος (φλεβοαποφρακτική νόσος)
- οι πνεύμονες δεν λειτουργούν όπως θα έπρεπε, με αποτέλεσμα μεγάλο πρόβλημα στην αναπνοή (αναπνευστική ανεπάρκεια)
- πρήξιμο και/ή υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια)
- μη φυσιολογικές ακτινογραφίες πνευμόνων (πνευμονική διήθηση)
- αιμορραγία από τον πνεύμονα (πνευμονική αιμορραγία)
- απουσία απορρόφησης του οξυγόνου στον πνεύμονα (υποξία)
- εξάνθημα με εξογκωμένο δέρμα (κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα)
- νόσος που κάνει τα οστά να γίνουν λιγότερο πυκνά, πιο αδύναμα, πιο εύθραυστα και πιθανότερο να σπάσουν (οστεοπόρωση)
- αντίδραση στο σημείο της ένεσης

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- σοβαρός πόνος στα οστά, τον θώρακα, το έντερο ή τις αρθρώσεις (δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση)
- ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)

- πόνος και πρήξιμο στις αρθρώσεις, παρόμοια με ουρική αρθρίτιδα (ψευδοποδάγρα)
- μία αλλαγή στον τρόπο που το σώμα σας ρυθμίζει τα υγρά εντός του σώματος και μπορεί να οδηγήσει σε πρήξιμο (διαταραχές όγκου υγρών)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος (δερματική αγγειίτιδα)
- βαθυκόκκινου χρώματος, διογκωμένες, επώδυνες πληγές στα άκρα και ορισμένες φορές στο πρόσωπο και στον λαιμό με πυρετό (σύνδρομο Sweet)
- επιδείνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- ασυνήθης αλλαγή στα ούρα
- μειωμένη οστική πυκνότητα
- φλεγμονή της αορτής (του μεγάλου αιμοφόρου αγγείου το οποίο μεταφέρει αίμα από την καρδιά στον οργανισμό), βλ. παράγραφο 2

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zefylti

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην προγεμισμένη σύριγγα μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται σε αυτό το σημείο.

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάξτε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της διάρκειας ζωής του και για σκοπούς χρήσης εν κινήσει, ο ασθενής μπορεί να αφαιρέσει το προϊόν από το ψυγείο και να το φυλάξει σε θερμοκρασία δωματίου (όχι πάνω από 25°C) για μία μόνο περίοδο έως και 72 ωρών. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το προϊόν δεν πρέπει να επαναποθετηθεί στο ψυγείο και πρέπει να απορριφθεί.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε θολερότητα ή σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zefylti

- Zefylti 30 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση: κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 εκατομμύρια μονάδες (MU), 300 µg φιλγραστίμης σε 0,5 mL (που αντιστοιχεί σε 0,6 mg/mL).
- Zefylti 48 MU/0,5 mL διάλυμα για ένεση/έγχυση: κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 48 εκατομμύρια μονάδες (MU), 480 µg φιλγραστίμης σε 0,5 mL (που αντιστοιχεί σε 0,96 mg/mL).
- Τα άλλα συστατικά είναι οξικό νάτριο, σορβιτόλη (E420), πολυσорβικό 80 (E433), αέριο άζωτο και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε παράγραφο 2 « Το Zefylti περιέχει σορβιτόλη (E420), πολυσорβικό 80 (E433) και νάτριο »

Εμφάνιση του Zefylti και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Zefylti είναι ένα διαυγές άχρωμο ή ελαφρώς κιτρινωπό ενέσιμο διάλυμα/έγχυση σε γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα με βελόνα ένεσης (από ανοξείδωτο χάλυβα) με προστατευτικό βελόνας και χωρίς προστατευτικό κάλυμμα βελόνας.

Το Zefylti διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 και 5 προγεμισμένες σύριγγες (με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας και χωρίς προστατευτικό κάλυμμα βελόνας). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600 Prague
Τσεχική Δημοκρατία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

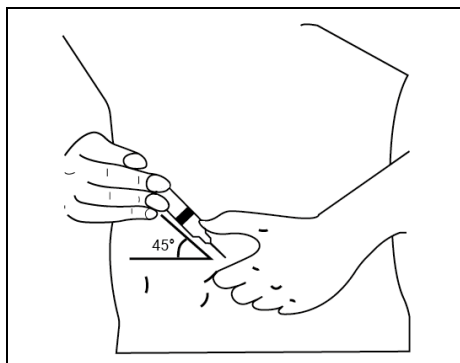
Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οδηγίες για το πώς να κάνετε ένεση στον εαυτό σας.

Αυτή η ενότητα περιέχει πληροφορίες για το πώς να κάνετε στον εαυτό σας μια ένεση Zefylti. **Είναι σημαντικό να μην προσπαθήσετε να κάνετε στον εαυτό σας την ένεση εκτός εάν έχετε λάβει ειδική εκπαίδευση από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.** Το Zefylti παρέχεται με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας και ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας δείξει πώς να το χρησιμοποιήσετε. Εάν δεν είστε βέβαιοι για τη χορήγηση της ένεσης ή εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις, ζητήστε βοήθεια από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

1. Πλύνετε τα χέρια σας.
2. Αφαιρέστε τη σύριγγα από τη συσκευασία και αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από τη βελόνα της ένεσης. Οι σύριγγες έχουν ανάγλυφα δακτυλίδια διαβάθμισης για να είναι δυνατή η μερική χρήση εάν απαιτείται. Κάθε δακτύλιος διαβάθμισης αντιστοιχεί σε όγκο 0,025 mL. Εάν απαιτείται μερική χρήση σύριγγας, αφαιρέστε το ανεπιθύμητο διάλυμα πριν την ένεση.
3. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας (ΛΗΞΗ). Μην το χρησιμοποιήσετε εάν η ημερομηνία έχει περάσει την τελευταία ημέρα του μήνα που εμφανίζεται.
4. Ελέγξτε την εμφάνιση του Zefylti. Πρέπει να είναι ένα διαυγές και άχρωμο υγρό. Εάν υπάρχει αποχρωματισμός, θολότητα ή σωματίδια, δεν πρέπει να το χρησιμοποιήσετε.
5. Καθαρίστε το δέρμα στο σημείο της ένεσης χρησιμοποιώντας ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα.
6. Σχηματίστε μια πτυχή δέρματος τσιμπώντας το δέρμα μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη.
7. Εισαγάγετε τη βελόνα στην πτυχή του δέρματος με μια γρήγορη, σφιχτή δράση.



8. Κρατώντας το δέρμα σας τσιμπημένο, πιέστε το έμβολο αργά και ομοιόμορφα μέχρι να χορηγηθεί ολόκληρη η δόση και να μην μπορεί να πιεστεί άλλο το έμβολο. Μην απελευθερώνετε την πίεση στο έμβολο.
9. Μετά την ένεση του υγρού, αφαιρέστε τη σύριγγα από το δέρμα σας ενώ διατηρείτε την πίεση στο έμβολο και στη συνέχεια αφήστε το δέρμα σας.
10. Αφήστε το έμβολο. Το προστατευτικό ασφαλείας της βελόνας θα κινηθεί γρήγορα για να καλύψει τη βελόνα.
11. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα. Χρησιμοποιήστε κάθε σύριγγα μόνο για μία ένεση.

Οι παρακάτω πληροφορίες προορίζονται μόνο για επαγγελματίες υγείας

Το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια. Πριν από τη χρήση, επιθεωρήστε τη σύριγγα και χρησιμοποιήστε τη μόνο εάν είναι ακεραία και δεν υπάρχουν ρωγμές ή σημάδια θραύσης, το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας είναι άθικτο και στερεωμένο σωστά και η βελόνα δεν είναι εκτεθειμένη/λυγισμένη.

Η τυχαία έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες δεν επηρεάζει αρνητικά τη σταθερότητα του Zefylti.

Οι σύριγγες Zefylti προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Αραίωση πριν από τη χορήγηση (προαιρετικά)

Εάν απαιτείται, το Zefylti μπορεί να αραιωθεί σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%). Το Zefylti δεν πρέπει να αραιώνεται με διαλύματα χλωριούχου νατρίου.

Η αραίωση σε τελική συγκέντρωση < 0,2 MU/mL (2 µg/mL) δεν συνιστάται ανά πάσα στιγμή.

Για ασθενείς που λαμβάνουν φιλγραστίμη αραιωμένη σε συγκεντρώσεις < 1,5 MU/mL (15 µg/mL), η ανθρώπινη λευκωματίνη ορού (HSA) θα πρέπει να προστίθεται σε τελική συγκέντρωση 2 mg/mL.

Παράδειγμα: Σε τελικό όγκο 20 mL, συνολικές δόσεις φιλγραστίμης μικρότερες από 30 MU (300 µg) θα πρέπει να δίνονται με 0,2 mL αλβουμίνης ανθρώπινου ορού (Ph. Eur.) 200 mg/mL (20%) διαλύματος προστέθηκε.

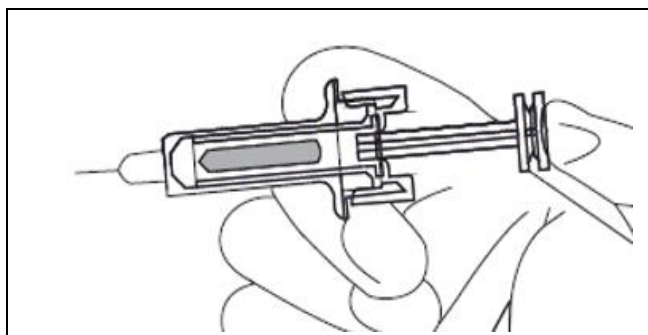
Όταν αραιώνεται σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%), η φιλγραστίμη είναι συμβατή με γυαλί και πολυπροπυλένιο.

Μετά την αραιώση: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

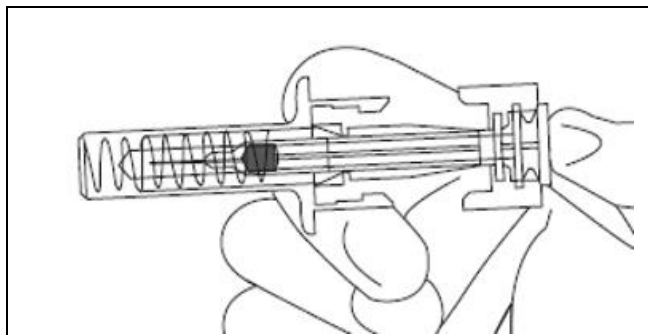
Χρήση προγεμισμένης σύριγγας με παθητικό προστατευτικό βελόνας UltraSafe

Η προγεμισμένη σύριγγα έχει προσαρτημένο προστατευτικό βελόνας UltraSafe για προστασία από τσίμπημα της βελόνας. Όταν χειρίζεστε την προγεμισμένη σύριγγα, κρατήστε τα χέρια πίσω από τη βελόνα.

1. Πραγματοποιήστε την ένεση χρησιμοποιώντας την τεχνική που περιγράφεται παραπάνω.
2. Πιέστε το έμβολο ενώ πιάνετε την υποδοχή του δακτύλου μέχρι να χορηγηθεί ολόκληρη η δόση. Το παθητικό προστατευτικό βελόνας ΔΕΝ θα ενεργοποιηθεί εκτός εάν έχει χορηγηθεί ΟΛΟΚΛΗΡΗ η δόση.



3. Αφαιρέστε τη σύριγγα από το δέρμα σας, στη συνέχεια αφήστε το έμβολο και αφήστε τη βελόνα να κινηθεί προς τα πάνω μέχρι να προστατευτεί ολόκληρη η βελόνα και να ασφαλίσει στη θέση της.



Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.