

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zefylti 30 MU/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis

Zefylti 48 MU/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zefylti 30 MU/0,5 ml süste-või infusioonilahus süstlis

Üks ml lahust sisaldab 60 miljonit ühikut (MU) (vastab 600 mikrogrammile [μg]) filgrastiimile*.

Üks süstel sisaldab 30 MU (vastab 300 μg) filgrastiimi 0,5 ml-is (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 MU/0,5 ml süste-või infusioonilahus süstlis

Üks ml lahust sisaldab 96 miljonit ühikut (MU) (vastab 960 mikrogrammile [μg]) filgrastiimile*.

Üks süstel sisaldab 48 MU (vastab 480 μg) filgrastiimi 0,5 ml-is (0,96 mg/ml).

*Filgrastiim (rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* rakkudes.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks mL lahust sisaldab 0,04 mg polüsorbaat 80 (E433) ja 50 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus

Selge, värvitu või kergelt kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zefylti on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilse neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvaja (välja arvatud krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) raviks tsütotoksilist kemoteraapiat saavatel patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks.

Zefylti ohutus ja efektiivsus on sarnased nii tsütotoksilist kemoteraapiat saavatel täiskasvanutel kui lastel.

Zefylti on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

Zefylti pikaajaline manustamine neutrofiilide hulga suurendamiseks ning infektsioossete tüsistuste

esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks on näidustatud raske kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastele ja täiskasvanud patsientidele, kellel on neutrofiilide absoluutarv $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ning on esinenud raskeid või retsidiveeruvaid infektsioone.

Zefylti on näidustatud püsiva neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $\leq 1 \times 10^9/l$) raviks kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi filgrastiimiga tohib kasutada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, mis on kogenud ravis granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (*granulocyte-colony stimulating factors*, G-CSF) ja hematoloogias ning kus on olemas vajalikud diagnostilised võimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Annustamine

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MU (5 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust tohib manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat. Randeeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 230 µg/m² ööpäevas (4...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoide leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast filgrastiimiga ravi alustamist neutrofiilide arvu mõõduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimiga ravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Filgrastiimi võib manustada üks kord ööpäevas subkutaanse süstena või intravenoosse infusioonina, lahjendatuna 5% glükoosilahuses ja manustatuna 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6). Enamikul juhtudest on eelistatav subkutaanne manustamine. Ühekordse annuse manustamise uuringust on saadud tõendeid selle kohta, et intravenoosse manustamise korral võib toime kestus lüheneda. Selle leiu kliiniline tähtsus korduvannuste manustamisel ei ole selge. Manustamistee valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Annustamine

Filgrastiimi soovitatav algannus on 1 MU (10 µg)/kg ööpäevas. Zefylti esimene annus tuleb manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat ja 24 tundi pärast luuüdi infusiooni.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt.

Tabel 1. Filgrastiimi ööpäevane annus neutrofiilide vastuse vastu

Neutrofiilide arv	Zefylti annuse korrigeerimine
$> 1 \times 10^9/l$ kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MU (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel $> 1 \times 10^9/l$ kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul $< 1 \times 10^9/l$, peab Zefylti annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

Manustamisviis

Filgrastiimi võib manustada kas intravenoosse infusioonina 30 minuti või 24 tunni jooksul või pideva, 24 tundi kestva subkutaanse infusioonina. Zefylti tuleb lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Vereloometüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeersest verest separeeritud vereloometüvirakkude autoloogne siirdamine

Annustamine

Vereloometüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiana 1 MU (10 µg)/kg ööpäevas 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Leukaferesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukaferesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferes. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukaferesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval vereloometüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MU (5 µg)/kg ööpäevas alates esimesest kemoterapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukaferesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb $< 0,5 \times 10^9/l \dots > 5 \times 10^9/l$. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukaferesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukaferesi.

Manustamisviis

Filgrastiimi monoterapia kasutamine perifeerse vere vereloometüvirakkude mobiliseerimiseks

Filgrastiimi võib manustada pideva, 24 tundi kestva subkutaanse infusioonina või subkutaanse süstena. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml-s 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Filgrastiimi kasutamine perifeerse vere vereloometüvirakkude mobiliseerimiseks pärast müelosupressiivset kemoterapiat

Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Vereloometüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne perifeerse vere vereloometüvirakkude allogeenset siirdamist

Annustamine

Tervetele doonoritele manustatakse vereloometüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks filgrastiimi 4...5 järjestikusel päeval annuses 1 MU (10 µg)/kg ööpäevas. Leukaferesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

Manustamisviis

Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Raske kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Annustamine

Kaasasündinud neutropeenia: soovitatav algannus on 1,2 MU (12 µg)/kg ööpäevas ühe või jaotatud annustena.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia: soovitatav algannus on 0,5 MU (5 µg)/kg ööpäevas ühe või jaotatud annustena.

Annuse kohandamine: Filgrastiimi manustatakse iga päev subkutaanse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l$... $10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskete infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega $\leq 24 \mu\text{g/kg}$ ööpäevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raskee kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle $24 \mu\text{g/kg}$ ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

Manustamisviis

Kaasasündinud, idiopaatiline või tsükliline neutropeenia:

Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Annustamine

Neutropeenia pöördumine

Filgrastiimi soovitatava algannusena manustatakse 0,1 MU (1 µg)/kg ööpäevas, mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 MU (4 µg)/kg ööpäevas kuni neutrofiilide arv on suurenenud püsivalt üle taseme $2 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes saavutas nende annuste kasutamisel ravivastuse rohkem kui 90% patsientidest ning neutropeenia pöördumine saavutati keskmiselt 2 päevaga.

Väikesel arvul patsientidest (< 10%) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1 MU (10 µg)/kg ööpäevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleb kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovatakse manustada ülepäeviti 30 MU (300 µg). Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks $> 2 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MU (300 µg) manustamist 1...7 päeval nädalas. Ravimit manustati mediaanse sagedusega kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks $> 2 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Manustamisviis

Neutropeenia pöördumine või neutrofiilide normaalse arvu säilitamine:

Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Eakad

Filgrastiimiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupis läbi viidud ja seetõttu puuduvad vastavad annustamissoovitused.

Neerukahjustus

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raske kroonilise neutropeenias ja pahaloomulise kasvaja lastel

Raske kroonilise neutropeenias uuringuprogrammis osalenud patsientidest olid 65% alla 18-aastased. Selles vanusegrupis (enamusest neist esines kaasasündinud neutropeenias) oli ravi efektiivsus ilmne. Ohutusprofiili osas ei täheldatud raske kroonilise neutropeenias tõttu ravi saanud lastel mingeid vanusele iseloomulikke erinevusi.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et tsütotoksilist kemoteraapiat saanud täiskasvanutel ja lastel on filgrastiimi ohutus ja efektiivsus sarnased.

Annustamisjuhised lastele on samad, mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatele täiskasvanutele.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud kõigi näidustuste korral

Ülitundlikkus

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkusest, sh anafülaktiliste reaktsioonide, tekkest esmase või korduva ravi käigus. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientide ravi filgrastiimiga tuleb alati lõpetada. Ärge manustage filgrastiimi patsientidele, kelle anamneesis on ülitundlikkus filgrastiimi või pegfilgrastiimi suhtes.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Suurem risk võib olla patsientidel, kellel on hiljuti olnud anamneesis kopsuinfiltraadid või pneumoonia. Pulmonaalsete nähtude (köha, palavik ja düspnoe) tekkimine koos kaasneva kopsuinfiltreeritud röntgenleiuga ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) eelnähtud. Filgrastiimi manustamine tuleb lõpetada ja võtta asjakohased ravimeetmed.

Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidi juhtudest. Üldjuhul taandusid glomerulonefriidiepisoodid pärast annuse vähendamist või filgrastiimi ja pegfilgrastiimi manustamise lõpetamist. Soovitav on jälgida uriinianalüüse.

Kapillaaride lekke sündroom

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla ravi edasilükkamise korral eluohtlik ja mida iseloomustavad hüpotensioon, hüpoalbumineemia, turse ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärasest sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi (vt lõik 4.8).

Splenomegalia ja põrnarebend

Patsientidel ja tervetel doonoritel on filgrastiimi manustamise järgselt teatatud üldjuhul asümptomaatilise splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhud on lõppenud surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurust (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendi diagnoosi tuleb kaaluda doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlanukis. Filgrastiimi annuse vähendamisel täheldati raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel põrna edasise suurenemise aeglustumist või peatumist, 3% patsientidest tuli teha splenektomia.

Pahaloomuliste rakkude kasv

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor võib soodustada müeloidsete rakkude kasvu *in vitro* ning sarnast toimet võib näha mõnedel mittemüeloidsetel rakkudel *in vitro*.

Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidleukeemia

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidleukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nende seisundite korral ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriti hoolikalt tuleb eristada kroonilise müeloidleukeemia blastset faasi ägedast müeloidleukeemiast.

Äge müeloidleukeemia

Kuna andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta sekundaarse ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel on piiratud, tuleb filgrastiimi manustada ettevaatusega. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad (t(8;21), t(15; 17) ja inv(16)).

Trombotsütopeenia

Filgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud trombotsütopeenia juhtudest. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimiga ravi esimestel nädalatel. Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Leukotsütoos

Alla 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MU/kg/ööpäevas (3 µg/kg ööpäevas)) ravitud vähki põdevatest patsientidest on täheldatud valgevereliblede arvu $100 \times 10^9/l$ või enam. Seni ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võib otseselt seostada leukotsütoosi sellise tasemega. Arvestades siiski raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab ravi ajal filgrastiimiga regulaarselt kontrollima valgevereliblede arvu. Kui leukotsüütide arv suureneb eeldatavalt madalaimalt tasemelt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$, tuleb ravi filgrastiimiga kohe lõpetada. Kui manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, tuleb juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$,

filgrastiimi manustamine lõpetada või annuseid vähendada.

Immunogeensus

Sarnaselt kõikidele raviotstarbelistele valkudele, on võimalik immunogeensus teke. Filgrastiimivastaste antikehade tekke tõenäosus on üldiselt väike. Nagu kõigi bioloogiliste ravimite puhul võib eeldada, on võimalik seonduvate antikehade teke, kuid praeguseks ei ole neid seostatud neutraliseeriva toimega.

Aortiit

Pärast G-CSF-i manustamist tervetele uuritavatele ja vähki põdevatele patsientidele on teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt C-reaktiivne valk (CRV) ja leukotsüütide arv) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudest diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-iga ravi katkestamist (vt ka lõik 4.8).

Kaasuvate haigustega seotud erihoiatus ja ettevaatusabinõud

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia kandluse ja sirprakulise aneemia korral

Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemia kandlusega ja sirprakulise aneemiaga patsientide raviks on teatatud sirprakuliste kriiside tekkest, mis mõnel juhul lõppesid surmaga. Filgrastiimi määramisel sirprakulise aneemia kandlusega ja sirprakulise aneemiaga patsientide raviks peab arst olema ettevaatlik.

Osteoporoos

Kui osteoporoosilist luuhaigust põdevad patsiendid saavad pidevat ravi filgrastiimiga kauem kui 6 kuud, võib olla näidustatud luutiheduse näitajate jälgimine.

Spetsiaalsed ettevaatusabinõud kasvajaga patsientide puhul

Filgrastiimi ei tohi kasutada selleks, et suurendada tsütotoksilise kemoterapia kindlaksmääratud annustamisskeeme.

Kemoterapia suurendatud annustega seotud riskid

Patsientide ravimisel kemoterapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajavastase toime paranemine on sel puhul tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad suurendada toksilisi kõrvaltoimeid, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja nahaga seotud toimed (vt konkreetsete kemoterapeutikumide väljakirjutamise teavet).

Kemoterapia toime erütrotsüütidele ja trombotsüütidele

Filgrastiimi monoterapia ei hoia ära müelosupressiivse kemoterapia tõttu tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Patsiendil võib olla suurem trombotsütopeenia ja aneemia tekkerisk, kuna võimalikud määratavad kemoterapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtust. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad rasket trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoterapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere vereloome tüvirakkude toimetel.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on müelodüsplastilist sündroomi ja ägedat müeloidset leukeemiat seostatud alternatiivse G-CSF-i ravimi pegfilgrastiimi kasutamisega koos kemoterapia ja/või kiiritusraviga rinna- ja kopsuvähiga patsientidel. Sarnast seost filgrastiimi ja müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidse leukeemia vahel ei ole täheldatud. Sellegipoolest tuleb rinnavähiga ja kopsuvähiga patsiente jälgida müelodüsplastilise sündroomi ja ägeda müeloidse leukeemia nähtude ja sümptomite suhtes.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoterapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat, millele järgnes siirdamine, on aeg-ajalt teatatud vaskulaarsetest häiretest, sealhulgas oklusiivsed veenihäigused ning vedeliku tasakaaluhäired.

Pärast allogeense luuüdi siirdamist on G-CSF-i manustavatel patsientidel esinenud transplantaat-peremehe-vastu haiguse (*graft-versus-host disease*, GvHD) juhte ja surmaga lõppenud juhte (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Luuüdi hematopoeetilise aktiivsuse suurenemist kasvufaktoriga ravi tagajärjel on seostatud mööduvate kõrvaltoimetega luuskaneerimise leidudes. Seda tuleb silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Erilised ettevaatusabinõud patsientidel, kellel mobiliseeritakse perifeerse vere vereloome tüvirakke

Mobilisatsioon

Kahte soovitatavat mobilisatsiooni meetodit (filgrastiim monoterapiana või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole tehtud. Varieeruvuse tõttu individuaalsete patsientide hulgas ja CD34⁺ rakkude määramiseks kasutatavates laboratoorsetes uuringutes on erinevate uuringute võrdlemine raske. Seetõttu ei ole võimalik soovitada ka optimaalset meetodit. Mobilisatsioonimeetod tuleb valida iga individuaalse patsiendi puhul püstitatud ravieesmärgist lähtudes.

Eelnev tsütotoksiliste ainete kasutamine

Eelnevalt väga intensiivset müelosupressiivset ravi saanud patsientidel võib perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobilisatsioon olla ebapiisav, et saavutada soovitatavat minimaalset raku hulka ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ained on vereloome tüvirakkudele eriti toksilised ja võivad mõjutada tüvirakkude mobilisatsiooni. Näiteks melfalaani, karmustiini (*bis-chloroethylnitrosourea*, BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne katseid tüvirakke mobiliseerida võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või BCNU manustamine koos filgrastiimiga on tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt efektiivne. Juhul, kui kavandatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude siirdamist, on soovitatav plaanida tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varasesse ravistaadiumisse. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna üldtoodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad olenevalt täpsest kasutatud meetoditest, seetõttu tuleb erinevates laborites tehtud uuringute tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselist kemoteraapiat.

Minimaalne soovitatav kogus $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud kogemustel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Nimetatust suuremad kogused näivad olevat seotud kiirema taastumisega ja väiksemad kogused aeglasema taastumisega.

Erilised ettevaatusabinõud perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel tervetel doonoritel

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleb kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist võib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude doonorluse normaalsetele kliinilistele ja laboratoorsele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja nakkushaigustele.

Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 aasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukaferese järgselt täheldati 35% uuritavatest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/L$). Neist kahel uuritaval vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$ ja vajalikuks osutus leukaferes.

Kui leukaferese vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukaferese läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$; üldiselt ei soovitata afereesi, kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks G-CSF-i saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeersest verest isoleeritud vereloome tüvirakkude retsipientide puhul

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siiratud allogeensete perifeersest verest isoleeritud vereloome tüvirakkude ja retsiptiendi vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks võrreldes luuüdi siirdamisega.

Erilised ettevaatusabinõud raske kroonilise neutropeeniaga patsientide puhul

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukeemia või kelle puhul esineb tõendeid leukeemia arenemisest.

Vererakkude arv

Esinevad muude vererakkude muutused, sh aneemia ning müeloidsete tüvirakkude arvu mööduv suurenemine, mis nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raske kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, et eristada seda muudest

hematoloogilistest haigustest, nt aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos diferentsiaalloenduse ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja karüotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroom (MDS) või leukeemiat. Seda on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimiga on ebaselge. Ligikaudu 12% uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Praegu on ebaselge, kas pikaajalist ravi saavad raske kroonilise neutropeeniaga patsiendid on disponeeritud tsütogeneetiliste muutustele, MDS-ile või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Mööduva neutropeenia põhjused, näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Hematuuriat esines sageli ja proteinuuriat esines vähesel hulgal patsientidest. Nende sündmuste jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriini analüüs.

Ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi korral.

Ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimiga ravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja oluline neutrofiilide arvu suurenemine. Filgrastiimi manustamise esimesel 2...3 päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata üks kord ööpäevas. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MU (300 µg)/kg ööpäevas võivad patsiendil ilmned neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlakstegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivsetest ravimetest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimiga ravi puhul suureneb nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamise võimalus, suureneb trombotsütopeenia ja aneemia tekkerisk. Soovitav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloolumulised kasvaja

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdisse infiltreeruvad oportunistlikud infektsioonid nagu *Mycobacterium avium*'i kompleks või pahaloolumulised kasvaja nagu lümfoom. Teadaoleva luuüdisse infiltreerunud infektsiooni või pahaloolumulise kasvajaga patsientidel peab kaaluma lisaks neutropeenia ravile filgrastiimiga ka põhihaiguse nõuetekohast ravi. Filgrastiimi toime luuüdisse infiltreerunud infektsioonist või pahaloolumulisest kasvajast tingitud neutropeeniale ei ole veel tõestatud.

Abiained

Sorbitool (E420)

Zefylti sisaldab sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe eeltäidetud süstla kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Polüsorbaat 80 (E433)

See ravimpreparaat sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 igas eeltäidetud süstlas. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Müelosupressiivse tsütotoksilise kemoterapiaga samal päeval manustatud filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on kindlalt tõestamata. Pidades silmas kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütostaatilisele kemoterapiale, ei soovitata filgrastiimi kasutada 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoterapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga näitavad, et neutropeenია raskusaste võib suurened

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab liitium tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Suurte annuste korduval manustamisel tekkinud kliinilise ekspositsiooni ja emasloomadele avalduva toksilise toime tagajärjel täheldati küülikutel tiinuse katkemise sagenemist (vt lõik 5.3). Kirjanduses on avaldatud teateid selle kohta, et filgrastiim on naistel läbinud platsentaarbarjääri.

Filgrastiimi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või filgrastiimiga ravi katkestamine / ravist hoidumine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Filgrastiim ei avaldanud kahjulikku toimet isas- ega emasrottide reproduktiivsusele või fertiilsusele (vt

lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Filgrastiim võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast filgrastiimi manustamist võib esineda peeringlust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravi ajal filgrastiimiga ilmnedavad võivad kõige raskemad kõrvaltoimed on muu hulgas anafülaktiline reaktsioon, rasked pulmonaalsed kõrvaltoimed (sh interstitsiaalne pneumoonia ja ARDS), kapillaaride lekked sündroom, raske splenomegalia/põrnarebend, transformatsioon müelodüsplastiliseks sündroomiks või leukeemiaks raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, GvHD allogeense luuüdi siirdamise või perifeerse vere vereloome tüvirakkude siirdamise patsientidel ja sirprakuline kriis sirprakulise aneemiaga patsientidel.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on palavik, valu lihastes ja luustikus (mis hõlmab luuvalu, seljavalu, artralgiat, müalgiaid, valu jäsemetes, valu lihastes ja luustikus, valu rindkere lihastes ja luustikus, kaelavalu), aneemia, oksendamine ja iiveldus. Vähiga patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes oli valu lihastes ja luustikus 10% patsientidest kerge või mõõdukas ja 3% patsientidest tugev.

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevatel tabelitel on esitatud kliinilistest uuringutest ja spontaansetest teadetest saadud andmed kõrvaltoimete kohta. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimete loend

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis Bronhiit Ülemiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsü topeenia Aneemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglobiini- sisalduse vähenemine ^e	Leukotsütoos ^a	Põrnarebend ^a Sirprakuline aneemia koos kriisiga
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ^a Ülitundlikkus ravimitele Transplantaat- peremehe-vastu haigus ^b	Anafülaktiline reaktsioon

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu vähenemine ^e Laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres	Hüperurikeemia Kusihappe sisalduse suurenemine veres	Glükoosisisalduse vähenemine veres Pseudopodagra ^a (pürofosfaatkondro- kaltsinoos) Vedelikutasakaalu häired
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^a	Pearinglus Hüpesteesia Paresteesia		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon Hüpotensioon	Venooklusiivne haigus ^d	Kapillaaride lekke sündroom ^a Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hemoptüüs Düspnoe Kõha ^a Orofarüngeaalne valu ^{a,e} Ninaverejooks	Äge respiratoorse distressi sündroom ^a Hingamis- puudulikkus ^a Kopsuturse ^a Kopsuverejooks Interstitsiaalne kopsuhaigus ^a Kopsuinfiltraadid ^a Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Diarröa ^{a, e} Oksendamine ^{a,e} Iiveldus ^a	Suuvalu Kõhukinnisus ^e		
Maksa ja sapiteede häired		Hepatomegalia Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia ^a	Lööve ^a Erüteem	Makulopapuloosne lööve	Naha vaskuliit ^a Sweetsi sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Valu lihastes ja luustikus ^c	Lihasekrambid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartriidi ägenemine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Hematuuria	Proteinuuria	Glomerulonefriit Kõrvalekalded uriinianalüüsi näitudes

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a Limaskestade põletik ^a Palavik	Valu rindkeres ^a Valu ^a Asteenias ^a Halb enesetunne ^e Perifeerne turse ^e	Süstekoha reaktsioon	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vereülekandega seotud reaktsioon ^e		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Valu lihastes ja luustikus ^c	Lihasekrampid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartriidi ägenemine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Hematuuria	Proteinuuria	Glomerulonefriit Kõrvalekalded uriinianalüüsi näituses
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a Limaskestade põletik ^a Palavik	Valu rindkeres ^a Valu ^a Asteenias ^a Halb enesetunne ^e Perifeerne turse ^e	Süstekoha reaktsioon	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vereülekandega seotud reaktsioon ^e		

^a Vt lõik c („Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

^b Teatatud on allogeense luuüdi siirdamise järgsetest GvHD ja surmajuhtudest (vt lõik c).

^c Hõlmab luuvalu, seljavalu, artralgiat, müalgia, valu jäsemetes, valu lihastes ja luustikus, valu rindkere lihastes ja luustikus, kaelavalu.

^d Neist juhtudest teatati turuletulekujärgselt patsientidel, kellele tehti luuüdi siirdamine või perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimine.

^e Kõrvaltoimed, mida filgrastiimi saavatel patsientidel esines sagedamini kui platseebot saavatel ja mida seostatakse olemasoleva pahaloolumulise kasvaja või tsütotoksilise kemoterapia jääknähtudega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud ülitundlikkuse tüüpi reaktsioonide, sh anafülaksia, lööve, urtikaaria, angioödem, düspnoe ja hüpotensioon, tekkest nii ravimi esmakordsel kui ka järgneval manustamisel. Üldiselt teatati nendest sagedamini ravimi intravenoossel manustamisel. Mõnel juhul taastekkisid sümptomid pärast ravi uuesti alustamist, viidates põhjuslikule seosele. Raske allergilise reaktsiooni saanud patsientidel peab ravi filgrastiimiga alatiseks lõpetama.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, sh interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuturse ja kopsuinfiltraadid, tekkest, mille järgselt tekkis mõnel juhul hingamispuudulikkus või äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Splenomegalia ja põrnarebend

Filgrastiimi manustamise järgselt on teatatud splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Põrnarebendi mõned juhud lõppesid surmaga (vt lõik 4.4).

Kapillaaride lekke sündroom

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloomulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitavatel või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Naha vaskuliit

Turuletulekujärgselt on filgrastiimiga ravitud patsientidel teatatud naha vaskuliidist, mille tekkemehhanism ei ole teada. Pikaajalisel kasutamisel on naha vaskuliidist teatatud 2% raske kroonilise neutropeeniaga patsientidest.

Leukotsütoos

Leukotsütoosi (leukotsüüdid $> 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% tervetest doonoritest ning filgrastiimi ja leukaferesi järgset mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$) täheldati 35% doonoritest (vt lõik 4.4).

Sweeti sündroom

Filgrastiimiga ravi saanud patsientidel on teatatud Sweeti sündroomi (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) juhtudest.

Pseudopodagra (pürofosfaatkondrokaltsinoos)

Filgrastiimiga ravitud vähki põdevatel patsientidel on teatatud pseudopodagrast (pürofosfaatkondrokaltsinoos).

GvHD

Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on G-CSF-iga ravitavatel patsientidel teatatud GvHD haigusjuhtudest ja surmajuhtudest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed

Lastega tehtud kliiniliste uuringute andmed näitavad, et tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel on filgrastiimi ohutus ja efektiivsus sarnased, mille põhjal võib arvata, et filgrastiimi farmakokineetika ei ole eest tingitud erinevusi. Ainuke pidevalt teatatud kõrvaltoime oli valu lihastes ja luustikus, mis ei erinenud täiskasvanute populatsiooni kogemustest. Filgrastiimi lastel kasutamise edasiseks hindamiseks ei ole piisavalt andmeid.

Teised eripopulatsioonid

Kasutamine eakatel

Üle 65-aastastel uuritavatel ei täheldatud ohutuse või efektiivsuse üldisi erinevusi võrreldes nooremate täiskasvanutega (> 18 -aastased), kes said tsütotoksilist keemiaravi, ning kliinilise kogemuse põhjal ei ole eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastustes erinevusi. Filgrastiimi kasutamise hindamiseks eakatel teiste kinnitatud näidustuse korral ei ole piisavalt andmeid.

Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed

Filgrastiimiga pikaajaliselt ravitavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on teatatud luutiheduse vähenemise ja osteoporoosi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Filgrastiimi üleannustamisega seonduvad toimed ei ole tõestatud. Tavaliselt langeb filgrastiimiga ravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Zefylti on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Filgrastiimis sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab kahekümne nelja tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesel suurenemisel võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimele produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimiga ravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselist tsütotoksilist kemoteraapiat tagasi manustada nii lisaks luuüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimalikku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust.

Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute metaanalüüsis, sealhulgas 9 prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 kontrollitud juhuga uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski või raviga seotud varajase suremuse osas.

Tabel 3. GvHD ja raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt

GvHD ja raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt					
Publikatsioon	Uuringu aeg	N	Äge II-IV GvHD	Krooniline GvHD	TRM
Metaanalüüs (2003)	1986–2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992–2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995–2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi

^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

Filgrastiimi kasutamine perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimiseks normaalsetel doonoritel enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist

Tervetel doonoritel võimaldab 4...5 järjestikkusel päeval subkutaanselt manustatud annus 10 µg/kg/ööpäevas enamikul doonoritel pärast kahte leukafereesi koguda $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ rakku kg retsiptendi kehakaalu kohta enamikelt doonoritelt pärast kahte leukafereesi.

Raske kroonilise neutropeeniaga (raske kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste ja täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga suureneb püsivalt neutrofiilide absoluutarv perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravide kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka G-CSF puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii subkutaanse kui veenisese manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumist on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 mL/min/kg. Filgrastiimi kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist. Filgrastiimi kontsentratsioon seerumis on annusega positiivses lineaarses sõltuvuses nii veenisese kui subkutaanse manustamise korral. Soovitatud annuste subkutaanselt manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8...16 tunni jooksul üle 10 ng/ml. Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Filgrastiimi uuriti korduvtoksilisuse uuringutes kestusega kuni 1 aasta, mis näitasid farmakoloogilise toimega seostatavaid muutusi, sh leukotsüütide arvu suurenemine, müeloidne hüperplaasia luuüdis, luuüdiväline granulotsüütide teke ja põrna suurenemine. Kõik nimetatud muutused taandusid pärast ravi lõpetamist.

Filgrastiimi toimet sünnieelsele arengule on uuritud rottidel ja küülikutel. Filgrastiimi intravenoosne manustamine (80 µg/kg ööpäevas) küülikutele organogeneesi ajal oli emasloomadele toksiline, suurendas tiinuse iseeneslikku katkemist, implanteerimisjärgset tiinuse katkemist ning täheldati elusalt sündinud pesakonna keskmise suuruse ja loote kehakaalu vähenemist.

Filgrastiimi sisaldava teise, originaalravimile sarnaneva ravimiga on teatatud andmete põhjal täheldatud võrreldavaid leide ning loote väärarengute lisandumist annusega 100 µg/kg ööpäevas, mis on emasloomale toksiline annus ning vastab süsteemsele ekspositsioonile, mis ületab kliiniliste annustega 5 µg/kg ööpäevas ravitud patsientidel täheldatud süsteemse ekspositsiooni 50...90 korda. Kõrvaltoimeid mittepõhjustav tase embrüo- ja lootetoksilisuse seisukohalt oli 10 µg/kg ööpäevas, mis vastab kliiniliste annustega ravitavatel patsientidel täheldatud süsteemset ekspositsiooni 3...5 korda ületavale süsteemsele ekspositsioonile.

Tiinetel rottidel ei täheldatud toksilisust emasloomale ja lootele annustega kuni 575 µg/kg ööpäevas. Filgrastiimi manustamisel rottidele perinataalsel ja laktatsiooniperioodil täheldati järglastel välistunnuste väljakujunemise aeglustumist ja kasvu pidurdumist (> 20 µg/kg ööpäevas) ja järglaste elulemuse määra mõningast vähenemist (100 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi toimet emaste või isaste rottide fertiilsusele ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi
Lämmastik

6.2 Sobimatus

Zeflyti't ei tohi lahjendada 9mg/mL (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele, välja arvatud juhul, kui seda lahjendatakse 50 mg/mL (5%) glükoosilahusega (vt lõik 6.6).

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast lahjendamist: lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida eeltäidetud süstalt välispakendis valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaja jooksul ja ambulatoorseks kasutamiseks võib patsient ravimi külmkapist välja võtta ja hoida toatemperatuuril (mitte üle 25 °C) üks kord kuni 72 tunni pikkuse perioodi jooksul. Selle ajaperioodi möödumisel ei tohi ravimit tagasi külmkappi panna ja see tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist süstel, mille otsas on püsivalt kinnitatud roostevabast terasest nõel ja mille silindrile on trükitud gradueerimismärgistused 0,1 mL kuni 1 mL (suured jaotised 0,1 mL ja väiksemad 0,025 mL kuni 1 mL).

Üks süstel sisaldab 0,5 lahust.

Zefylti on saadaval üksikpakendites, mis sisaldavad 1 eeltäidetud süstalt ja 5 (1 pakk 5 tk) eeltäidetud süstalt koos nõelakaitsega või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Zefylti ei sisalda säilitusainet. Mikrobioloogilise saastumise riski tõttu on Zefylti süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahjendamine enne manustamist (valikuline)

Vajadusel võib Zefylti't lahjendada 5% glükoosilahuses.

Kunagi ei ole soovitatav lahjendada lahust lõppkontsentratsioonini alla 0,2 MU/mL (2 µg/mL).

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MU/mL (15 µg/mL), tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/mL.

Näide: kui 20 mL valmistatud süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MU (300 µg), peab sellele

enne manustamist lisama 0,2 mL 20% (200 mg/mL) inimese albumiini lahust (Ph. Eur).

5% glükoosilahuses lahjendatud Zefylti võib kasutada klaasist ja polüpropüleenist pakkematerjalides.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist nõelatorkevigastuste tekitamise vältimiseks. See ei mõjuta süstli tavapärase kasutamist. Vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Kolbi all hoides tõmmake süstel patsiendi nahast välja. Kolvi vabastamisel katab nõelakaitse nõela.

Nõelakaitseta süstli kasutamine

Nõelakaitseta süstliga tuleb manustada arsti järelevalve all.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12 February 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII
KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zefylti 30 MU/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis
filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 30 MU filgrastiimi (0,6 mg/ml).

3. ABIAINED

Naatriumatsetaat, polüsorbaat 80 (E433), sorbitool (E420), lämmastik ja süstevesi. Lisateabe saamiseks vt infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus

1 eeltäidetud süstal nõelakaitsega.
5 eeltäidetud süstalt nõelakaitsega.
1 eeltäidetud süstal ilma nõelakaitseta.
5 eeltäidetud süstalt ilma nõelakaitseta.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne või intravenoosne kasutamine.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zefylti 30 MU/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

NÕELAKAITSEGA SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zefylti 30 MU/0,5 ml süste-/infusioonilahus
Filgrastiim
SC või IV kasutamine

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 mL

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zefylti 48 MU/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis
filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 48 MU filgrastiimi (0,96 mg/ml).

3. ABIAINED

Naatriumatsetaat, polüsorbaat 80 (E433), sorbitool (E420), lämmastik ja süstevesi. Lisateabe
saamiseks vt infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus

1 eeltäidetud süstal nõelakaitsega.
5 eeltäidetud süstalt nõelakaitsega.
1 eeltäidetud süstal ilma nõelakaitseta.
5 eeltäidetud süstalt ilma nõelakaitsega.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne või intravenoosne kasutamine.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zefylti 48 MU/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

NÕELAKAITSEGA SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zefylti 48 MU/0,5 ml süste-/infusioonilahus.

Filgrastiim

SC või IV kasutamine

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 mL

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zefylti 30 MU/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis Zefylti 48 MU/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis filgrastiim

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zefylti ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zefylti kasutamist
3. Kuidas Zefylti't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zefylti't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zefylti ja milleks seda kasutatakse

Zefylti on valgevereliblede kasvufaktor (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor), mis kuulub tsütokiinideks nimetatavate ravimite rühma. Kasvufaktorid on valgud, mida toodetakse organismis looduslikult, kuid ravimina kasutamiseks on neid võimalik valmistada ka biotehnoloogiliselt. Zefylti stimuleerib luuüdi tootma rohkem valgevereliblesid.

Valgevereliblede arvu vähenemise (neutroopenia) tekkepõhjused on erinevad ja see vähendab organismi suutlikkust võidelda infektsioonidega. Zefylti stimuleerib luuüdi kiiresti uusi valgevereliblesid tootma.

Zefylti't võib kasutada:

- pärast keemiaravi valgevereliblede hulga suurendamiseks, mis aitab ennetada infektsioone;
- pärast luuüdi siirdamist valgevereliblede hulga suurendamiseks, mis aitab ennetada infektsioone;
- enne suurte annustega keemiaravi, et stimuleerida luuüdi looma rohkem tüvirakke, mida on võimalik koguda ja teile pärast ravi tagasi anda. Neid võib koguda teilt või doonorilt. Tüvirakud naasevad luuüdisse ja toodavad vererakke;
- kroonilise neutroopenia põdemisel valgevereliblede hulga suurendamiseks, mis aitab ennetada infektsioone;
- kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, mis aitab vähendada infektsioonide tekkeriski.

2. Mida on vaja teada enne Zefylti kasutamist

Zefylti't ei tohi kasutada

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes

allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zefylti kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne ravi alustamist teatage oma arstile, kui teil on

- sirprakuline aneemia, sest see ravim võib põhjustada sirprakulist kriisi;
- osteoporoos (luuhaigus).

Ravi ajal Zefylti'ga teatage kohe oma arstile, kui teil:

- tekivad ootamatud allergianähud nagu lööve, sügelus või nõgestõbi nahal; näo-, huulte, keele- või muude kehaosade turse; hingeldus; vilistav hingamine või hingamisraskused, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud (ülitundlikkus);
- on näo või pahklude paistetus, veri uriinis või uriini pruunikas värvus või harvenenud urineerimine (glomerulonefriit);
- on valu vasakul ülakõhus, valu rinnakorvi vasakpoolses allosas või vasakus õlanukis (need sümptomid võivad viidata põrna suurenemisele (splenomegalia) või põrnarebendile);
- tekib ebatavaline veritsus või verevalumid (need võivad olla trombotsüütide arvu vähenemise (trombotsütopeenia) sümptomid, millega kaasnevad vere hüübimisprobleemid);

Vähipatsientidel ja tervetel doonoritel on harva teatatud aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletiku. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Teatage arstile, kui teil esinevad need sümptomid.

Filgrastiimi toime kadumine

Kui teie organism enam ei reageeri ravile filgrastiimiga või ravivastuse säilitamine ei õnnestu, uurib arst selle põhjuseid, sh kas teie kehas on tekkinud antikehad ravimile, mis neutraliseerivad filgrastiimi toime.

Teie arst võib pidada vajalikuks teid hoolikalt jälgida, vt pakendi infolehe lõik 4.

Kui te olete raske kroonilise neutropeeniaga patsient, võib teid ohustada verevähki (leukeemia, müelodüsplastiline sündroom (MDS)) tekkerisk. Te peate verevähki tekke ning vajalike analüüside osas pidama nõu oma arstiga. Kui teil tekib verevähk või kui verevähki tekke tõenäosus on suur, tohib Zefylti't kasutada ainult arsti ettekirjutusel.

Kui te olete tüviraku doonor, peate olema 16...60-aastane.

Olge ettevaatlik valgevereliblesid stimuleerivate teiste ravimitega.

Zefylti kuulub valgeverelibledede tootmist stimuleerivate ravimite rühma. Teie tervishoiutöötaja peab teie kasutatava ravimi alati täpselt üles märkima.

Muud ravimid ja Zefylti

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Zefylti't ei ole rasedatel ega imetavatel naistel uuritud.

Zefylti't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Oluline on teatada arstile sellest, kui te

- olete rase või imetate,

- arvate end olevat rase või
- kavatsete rasestuda.

Kui te rasestute ravi ajal Zefylti'ga, teatage sellest oma arstile. Kui arst ei määra teisiti, tuleb Zefylti kasutamise ajal imetamine katkestada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zefylti võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravim võib põhjustada pearinglust. Enne autojuhtimist ja masinate käsitlemist on soovitatav oodata ja vaadata, kuidas te end pärast Zefylti võtmist tunnete.

Zefylti sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe eeltäidetud süstla kohta, st põhimõtteliselt naatriumivaba.

Zefylti sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

See ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 igas eeltäidetud süstlas. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Zefylti sisaldab sorbitooli (E420)

See ravim sisaldab 50 mg sorbitooli (E420) ühes milliliitris.

Sorbitool (E420) on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

3. Kuidas Zefylti't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, õde või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas Zefylti't manustatakse ja kui palju ma pean seda võtma?

Zefylti't manustatakse üldjuhul igapäevase süstena nahaalustesse kudedesse (subkutaanne süste). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase veenisüstina (intravenoosne infusioon). Tavaannus varieerub olenevalt teie haigusest ja kehakaalust. Arst teatab teile, kui palju te peate Zefylti't võtma.

Patsiendid, kellele siiratakse keemiaravi järgselt luuüdi

Tavaliselt manustatakse Zefylti esimene annus vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi siirdamist.

Teid või teie hooldajaid õpetatakse tegema nahaaluseid süsteid, nii et saate jätkata ravi kodus. Kuid te ei tohi proovida seda teha enne, kui tervishoiutöötaja on teid nõuetekohaselt koolitanud.

Kui kaua ma pean Zefylti't võtma?

Zefylti't tuleb võtta kuni valgevereliblede arvu normaliseerumiseni. Teile tehakse regulaarselt

vereanalüüse, et jälgida valgevereliblike arvu teie veres. Arst teatab teile, kui kaua te peate Zefylti't võtma.

Kasutamine lastel

Zefylti't kasutatakse lastel, kes saavad keemiaravi või kellel on valgevereliblike arv oluliselt vähenenud (neutropeenias). Keemiaravi saavate laste annused on samad mis täiskasvanutel.

Kui te kasutate Zefylti't rohkem, kui ette nähtud

Ärge suurendage annust, mille arst on teile määranud. Kui te arvate, et olete süstinud rohkem kui ette nähtud, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Zefylti't kasutada

Kui teil jäi süste vahele või süstisite liiga vähe, võtke kohe ühendust oma arstiga. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage oma arsti ravi ajal kohe järgmistel juhtudel:

- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo turse (anafülaksia), nahalööve, sügelev lööve (nõgestõbi), näo-, huulte, suu, keele- või kõriturse (angioödeem) ja hingeldus (düspnoe);
- kui teil tekib köha, palavik ja hingamisraskused (düspnoe), kuna see võib olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) näht;
- kui teil tekib neerukahjustus (glomerulonefriit). Filgrastiimi saavatel patsientidel on täheldatud neerukahjustusi. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil esineb näo- või pahkluu paistetus, veri uriinis või uriini pruunikas värvus või kui märkate, et urineerimine on harvenenud.
- kui teil on mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon:
 - paistetus või tursed, millega seoses võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetus ja täitumistunne ning üldine väsimustunne; need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti.
- Need võivad olla kapillaaride lekkete sündroomiks nimetatava seisundi sümptomid; see põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse ja vajab kiiresti arstiabi;
- kui teil esineb mis tahes järgmiste sümptomite kombinatsioon:
 - palavik või värisemine või väga tugev külmatunne, südame kiire löögisagedus, segasus või aja ja koha ebaselge tajumine, hingeldus, väga tugev valu või ebamugavustunne ja niiske või higine nahk.
- Need võivad olla sepsiseks (ka veremürgistuseks) nimetatava haigusseisundi sümptomid. See on raske infektsioon koos kogu keha hõlmava põletikulise reaktsiooniga, mis võib olla eluohtlik ja vajab erakorralist arstiabi;
- kui teil tekib valu vasakul ülakõhus, valu rinnakorvi vasakpoolses allosas või vasakus õlanukis, kuna see võib viidata probleemidele põrnaga (põrna suurenemine (splenomegalia) või põrnarebend);
- kui teil ravitakse rasket kroonilist neutropeeniat ja teie uriinis on verd (hematuuria). Selle kõrvaltoime tekkimisel või kui teie uriinis esineb valku (proteinuuria) võib arst regulaarselt uriinianalüüse teha.

Sage kõrvaltoime filgrastiimi kasutamisel on valu lihastes või luudes (lihaste ja luustiku valu), mida saab leevendada standardsete valuvaigistitega (analgeetikumid). Patsientidel, kellel tehakse tüvirakkude või luuüdi siirdamist, võib tekkida siirik-peremehe-vastu haigus (*graft-versus-host*

disease, GvHD). See on doonorirakkude reaktsioon siiratavaid rakke saava patsiendi vastu, mille nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad lööve peopesades ja jalataldadel, haavandid suus, soolestikus, maksas, nahal või silmades, kopsudes, tupes ja liigestes.

Tervetel tüviraku doonoritel võib esineda valgevereliblede arvu suurenemist (leukotsütoos) ja vereliistakute arvu vähenemist. See põhjustab häireid vere hüübimises (trombotsütopeenia). Neid jälgib teie arst.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- vereliistakute arvu vähenemine, mis põhjustab häireid vere hüübimises (trombotsütopeenia)
- punavereliblede väike arv (aneemia)
- peavalu
- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine (alopeesia)
- väsimus (kurnatus)
- seedetrakti (suust pärakuni) limaskesta valulikkus ja turse (limaskesta põletik)
- palavik (püreksia)

Sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- põletik kopsudes (bronhiit)
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kuseteede infektsioon
- söögiisu vähenemine
- magamisraskused (unetus)
- pearinglus
- tundlikkuse vähenemine, eriti nahal (hüpesteesia)
- tuimus või torkiv tunne kätes või labajalgades (paresteesia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- köha
- vere köhimine (hemoptüüs)
- valu suus ja kõris (orofarüingeaalne valu)
- ninaverejooksud (epistaksis)
- kõhukinnisus
- suuvalu
- maksa suurenemine (hepatomegalia)
- lööve
- nahapunetus (erüteem)
- lihasekrampid
- valu urineerimisel (düsuuria)
- valu rindkeres
- valu
- üldine nõrkus (asteenia)
- üldine halb enesetunne
- käte ja jalalabade turse (perifeerne turse)
- teatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- muutused verepildis
- vereülekandegaga seotud reaktsioonid

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- valgevereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos)
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)

- siiratud luuüdi tagasilükkamine (siirik-peremehe-vastu haigus)
- suur kusi happesisaldus veres, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia) (vere suurenenud kusi happesisaldus)
- väikeste maksaveenide ummistumisest tingitud maksakahjustus (venooklusiivne haigus)
- kopsud ei tööta nagu vaja, tekib õhupuudus (hingamispuudulikkus)
- turse ja/või vedelik kopsudes (kopsuturse)
- põletik kopsudes (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- kõrvalekalded kopsude röntgenülesvõtetel (kopsuinfiltraadid)
- kopsuverejooks
- hapniku puudulik imendumine kopsudes (hüpoksia)
- külmlik nahalööve (makulopapuloosne lööve)
- haigus, mis põhjustab luude hõrenemist, muudab need nõrgemaks, hapramaks ja suurendab luumurdude tõenäosust (osteoporoos)
- süstekoha reaktsioon

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- tugev valu luudes, rindkeres, soolestikus või liigestes (sirprakuline aneemia koos kriisiga)
- ootamatu eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- valu ja turse liigestes, meenutab podagrat (pseudopodagra)
- muutused keha vedelikutasakaalus, mis võib põhjustada paistetust (vedelikutasakaalu häired)
- naha veresoonte põletik (naha vaskuliit)
- ploomivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud nahamuutused jäsemetel ning mõnikord näol ja kaelal, millega kaasneb palavik (Sweeti sündroom)
- reumatoidartriidi ägenemine
- ebaharilikud muutused uriinis
- luutiheduse vähenemine
- aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletik, vt lõik 2

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zefylti't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja süstlil pärast lühendit „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaja jooksul ja ambulatoorseks kasutamiseks võib patsient ravimi külmkapist välja võtta ja hoida toatemperatuuril (mitte üle 25 °C) üks kord kuni 72 tunni pikkuse perioodi jooksul. Selle ajaperioodi möödumisel ei tohi ravimit tagasi külmkappi panna ja see tuleb hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate hägusust või osakesi selles.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zefylti sisaldab

- Zefylti 30 MU/0,5 ml süste-/infusioonilahus: üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut (MU), 300 µg filgrastiimi 0,5 ml-s (vastab 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 MU/0,5 ml süste-/infusioonilahus: üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut (MU), 480 µg filgrastiimi 0,5 ml-s (vastab 0,96 mg/ml).
- Teised koostisosad on naatriumatsetaat, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 (E433), lämmastik ja süstevesi. Vt lõik 2 „Zefylti sisaldab sorbitooli (E420), polüsorbaat 80 (E433) ja naatriumi”.

Kuidas Zefylti välja näeb ja pakendi sisu

Zefylti on selge värvitu või kergelt kollakas süste-/infusioonilahus nõelakaitsega või nõelakaitseta süstimisnõelaga (roostevaba teras) klaasist süstlis.

Zefylti on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 ja 5 eeltäidetud süstalt (nõelakaitsega ja ilma nõelakaitseta). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

ARROW GENERIQUES
Phone: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Phone: +39 02 9639 2601

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Generis Farmaceutica S. A
Phone: +351 21 4967120

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

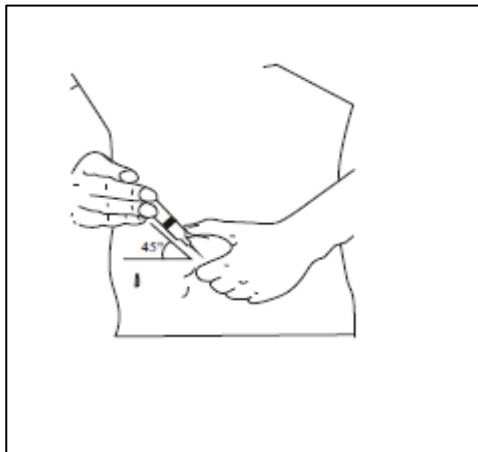
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Juhised ravimi ise süstimise kohta

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Zefylti't ise süstida. **Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse.** Zefylti on varustatud nõelakaitsega ja arst või õde näitab teile, kuidas seda kasutada. Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või õe poole.

1. Peske käed.
2. Võtke süstel pakendist välja ja eemaldage süstenõelalt kaitsekate. Süstlitel on reljeefsed gradueerimisõngad, et võimaldada vajadusel osalist süstimist. Iga gradueerimisrõngas vastab 0,025 ml mahule. Kui vajalik on süstli osaline kasutamine, eemaldage soovimatu lahus enne süstimist.
3. Kontrollige kõlblikkusaega süstli etiketilt (EXP). Ärge kasutage seda, kui kuupäev on hilisem näidatud kuu viimasest päevast.
4. Kontrollige Zefylti välimust. See peab olema selge värvitu lahus. Kui lahuse värv on muutunud, selles on hägusust või nähtavaid osakesi, ei tohi seda kasutada.
5. Puhastage süstekoha nahk alkoholiga niisutatud lapiga.
6. Moodustage nahavolt, pigistades nahka pöidla ja nimetissõrme vahele.
7. Sisestage nõel kiire ja kindla liigutusega nahavolti.



8. Hoides nahka pigistatuna, vajutage kolbi aeglaselt ja ühtlaselt, kuni kogu annus on manustatud ja kolbi ei saa enam vajutada. Ärge vabastage survet kolvile.
9. Pärast vedeliku süstimist eemaldage süstal nahalt, hoides samal ajal survet kolvile ja seejärel laske nahk lahti.
10. Laske kolb lahti. Nõelakaitse liigub kiiresti ja katab nõela.
11. Hävitage kasutamata toode või jäätmematerjal ära. Kasutage iga süstalt ainult üheks süsteks.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Lahust tuleb enne kasutamist hinnata visuaalselt. Kasutada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Enne kasutamist kontrollige süstlit ja kasutage ainult siis, kui see on terve ja sellel ei ole pragusid ega purunemise märke, nõelakaitse on terve ja korralikult kinnitatud ning nõel ei ole paljastatud/paindunud.

Juhuslik preparaadi sattumine allapoole külmumistemperatuuri ei mõjuta kahjulikult Zefylti stabiilsust.

Zefylti süstlid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahjendamine enne manustamist (valikuline)

Vajadusel võib Zefylti't lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega. Zefylti't ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahustega.

Kunagi ei ole soovitatav lahjendada lahust lõppkontsentratsioonini $< 0,2 \text{ MU/ml}$ ($2 \mu\text{g/ml}$).

Patsientidel, keda on ravitud filgrastiimi lahjendustega < 1,5 MU (15 µg/ml), tuleb lahusesse lisada inimese seerumi albumiini (HSA) niipalju, et saavutada lõppkontsentratsioon 2 mg/ml.

Näide. Lõppmahu korral 20 ml, milles filgrastiimi annus on alla 30 MU (300 µg), tuleb lisada 0,2 ml inimese seerumi albumiinilahust (Ph. Eur.) 200 mg/ml (20%).

50 mg/mL (5%) glükoosilahuses lahjendatud filgrastiimi võib kasutada klaasist ja polüpropüleenist pakkematerjalides.

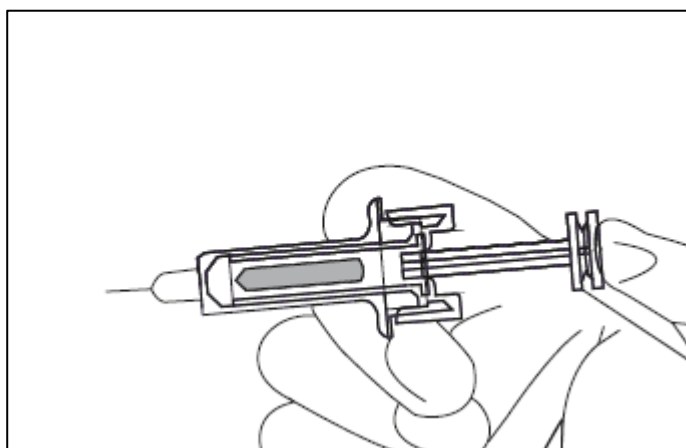
Pärast lahjendamist. Lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

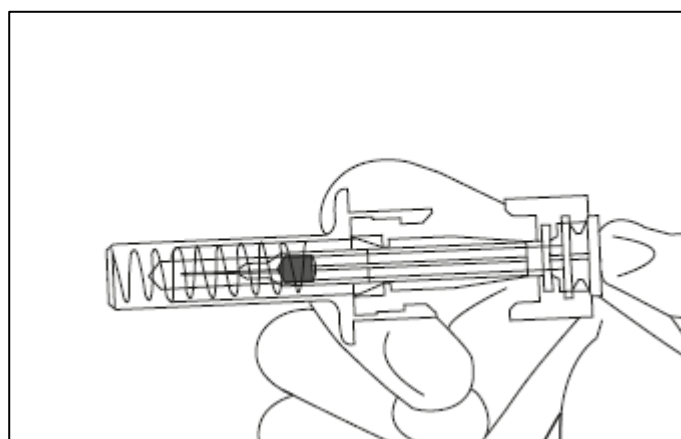
Passiivse nõelakaitseta UltraSafe süstli kasutamine

Süstlile on kinnitatud nõelakaitse UltraSafe, mis kaitseb nõelatorkevigastuste eest. Süstli käsitlemisel hoidke käed nõelast taga pool.

1. Süstige kasutades ülalkirjeldatud tehnikat.
2. Vajutage kolbi, hoides sõrmetugedest, kuni kogu annus on manustatud. Passiivne nõelakaitse EI aktiveeru enne, kui KOGU annus on manustatud.



3. Eemaldage süstal nahalt, seejärel laske kolb lahti ja laske nõelal ülespoole liikuda, kuni kogu nõel on kaitstud ja lukustub oma kohale.



Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.