

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zefylti 30 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Zefylti 48 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zefylti 30 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi millilitra liuosta sisältää 60 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 600 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia*.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 300 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia 0,5 mL:ssa (0,6 mg/mL).

Zefylti 48 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi millilitra liuosta sisältää 96 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 960 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia*.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 480 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia 0,5 mL:ssa (0,96 mg/mL).

* Filgrastiimi (rekombinantti metionyyloitu ihmisen granulosityttikasvutekijä) tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* -bakteereissa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen mL liuosta sisältää 0,04 mg polysorbaatti 80:a (E433) ja 50 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai hiukan kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zefylti on tarkoitettu neutropenian keston lyhentämiseen ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden vähentämiseen potilailla, jotka saavat vakiintunutta solunsalpaajahoitoa pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä), sekä neutropenian keston lyhentämiseen potilailla, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luuytimensiirto ja joilla pitkittyneen vaikean neutropenian riski katsotaan suurentuneeksi.

Zefyltiin turvallisuus ja teho on solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen.

Zefylti on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen.

Zefyltiä voidaan käyttää pitkäaikaisesti vaikeaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $\leq 0,5 \times 10^9/L$ ja joilla on esiintynyt vaikeita tai toistuvia infektoita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektoihin liittyvien tapahtumien ilmaantuvuutta ja lyhentämään niiden kestoa.

Zefylti on tarkoitettu pitkään jatkuvan neutropenian (absoluuttinen neutrofiilien määrä, ANC $\leq 1 \times 10^9/L$) hoitoon pyrittäessä vähentämään bakteeri-infektion riskiä potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, silloin kun muut neutropenian hoitovaihtoehdot eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Filgrastiimihoitoa tulee antaa ainoastaan yhteistyössä sellaisten onkologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on kokemusta granulosityttien kasvutekijöillä (G-CSF) toteutetusta hoidosta sekä hematologiasta ja joilla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet tulee suorittaa yhteistyössä sellaisten onkologiaan ja hematologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, jolla on riittävä alan kokemus ja joissa hematopoeettisten esisolujen seuranta voidaan suorittaa asianmukaisesti.

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Annostus

Filgrastiimin suositusannos on 0,5 MU (5 mikrog)/kg/vrk. Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24.tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihon alle (subkutaanista) annettavaa annosta 230 mikrog/m²/vrk (4–8,4 mikrog/kg/vrk).

Päivittäisen filgrastiimi-annostelun tulisi jatkua, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Kun pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfomien ja lymfaattisten leukemioiden hoitoon annetaan vakiintunutta solunsalpaajahoitoa, voi tämän jälkeen tarvittava filgrastiimihoito neutrofiilimäärän normalisoitumiseksi kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myelooisen leukemian induktio- ja jatko (konsolidaatio) -hoidon jälkeen filgrastiimihoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38.vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosaikataulusta.

Solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa ohimenevää neutrofiilimäärän nousua 1–2 vuorokauden kuluttua filgrastiimihoidon aloituksesta. Pitkäaikaisen terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi filgrastiimihoitoa ei kuitenkaan pidä keskeyttää, ennen kuin odotettu pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Ennen aikaista filgrastiimihoidon keskeyttämistä eli ennen odotettua neutrofiilien pohjalukemaa ei suositella.

Antotapa

Filgrastiimia voidaan antaa päivittäin pistoksena ihon alle tai päivittäin 30.minuutin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona 5-prosenttisella glukoosiliuoksella laimennettuna (ks. kohta 6.6). Useimmissa tapauksissa on suositeltavaa antaa lääke ihon alle (s.c.). Eräissä kerta-annostutkimuksissa on saatu jonkin verran näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon saattaa lyhentää vaikutuksen kestoa. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti tulee valita yksilöllisesti kliinisen tilanteen perusteella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Annostus

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1 MU (10 mikrog)/kg/vrk. Ensimmäinen Zefylti-annos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidonantamisesta ja aikaisintaan 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien pohjalukema on ohitettu, filgrastiimin vuorokausiannosta on muutettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Taulukko 1: Filgrastiimin päiväannos neutrofiilivastetta vastaan

Neutrofiilien määrä	Zefylti-annoksen muutos
> 1×10^9 /L kolmena peräkkäisenä päivänä	Vähennä annokseen 0,5 MU (5 mikrog)/kg/vrk
Jos ANC pysyy > 1×10^9 /L kolmena seuraavana päivänä	Keskeytä filgrastiimihoito
Jos ANC laskee alle arvon 1×10^9 /L hoitajakson aikana, Zefylti-annosta tulee jälleen asteittain nostaa edellä mainittujen ohjeiden mukaan	
ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä	

Antotapa

Filgrastiimia voidaan antaa 30 minuutin tai 24 tunnin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona tai jatkuvana 24 tunnin pituisena ihonalaisena infuusiona. Zefylti tulee laimentaa 20 mL:lla 5-prosentista glukosiliuosta (ks. kohta 6.6).

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen potilailla, jotka saavat myelosuppressiivistai myeloablatiivista hoitoa ja sen jälkeen autologisen PBPC-siirron

Annostus

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä on 1 MU (10 mikrog)/kg/vrk 5–7 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesin ajankohta: Yleensä riittää 1 tai 2 leukafereesia päivinä 5 ja 6. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereseja. Filgrastiimin antoa tulee jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen on 0,5 MU (5 mikrog)/kg/vrk heti ensimmäisestä päivästä alkaen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Leukafereesi tulee suorittaa ajankohtana, jolloin ANC nousee arvosta $< 0,5 \times 10^9$ /L arvoon $> 5 \times 10^9$ /L. Potilaille, joille ei ole aiemmin annettu mittavaa solunsalpaajahoidoa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereseja.

Antotapa

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon yksinään käytettynä:

Filgrastiimi voidaan antaa jatkuvana 24 tunnin pituisena ihonalaisena infuusiona tai ihonalaisena injektiona. Infuusioita varten filgrastiimi tulee laimentaa 20 mL:lla 5-prosentista glukosiliuosta (ks. kohta 6.6).

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen:

Filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

PBPC solujen mobilisoiminen terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC- siirtoa

Annostus

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimia annetaan 1 MU (10 mikrog)/kg/vrk 4–5 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesi tulee aloittaa 5. päivänä ja sitä tulee tarvittaessa jatkaa

6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 CD34⁺ solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Antotapa

Filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

Vakava krooninen neutropenia

Annostus

Syynynnäinen neutropenia: suositeltu aloitusannos on 1,2 MU (12 mikrog)/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna useampaanannokseen.

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia: suositeltu aloitusannos on 0,5 MU (5 mikrog)/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna useampaanannokseen.

Annoksen sovittaminen: filgrastiimia tulee antaa pistoksina ihon alle (s.c.) päivittäin, kunnes neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään yli $1,5 \times 10^9/L$. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän riittävänvasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä antoa. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1–2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1–2 viikon välein, jotta neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä $1,5 \times 10^9/L$ – $10 \times 10^9/L$. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97%:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella ≤ 24 mikrog/kg/vrk. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla ei ole osoitettu 24 mikrog/kg/vrk. ylittävillä annoksilla.

Antotapa

Syynynnäinen, idiopaattinen tai syklinen neutropenia: filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

HIV-infektiopotilaat

Annostus

Neutropenian korjaaminen:

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 0,1 MU (1 mikrog)/kg/vrk päivittäin, ja annosta voidaan nostaa asteittain enintään annokseen 0,4 MU (4 mikrog)/kg/vrk saakka, kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää ($ANC > 2 \times 10^9/L$). Kliinisissä tutkimuksissa yli 90% potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta.

Pienellä määrällä potilaita ($< 10\%$) neutropenian korjaamiseksi tarvittiin jopa 1 MU:n (10 mikrog)/kg/vrk suuruisia annoksia.

Normaalin neutrofiilimäärän ylläpito:

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, pienin tehokas annos normaalin neutrofiilimäärän ylläpitämiseksi on selvitettävä. Aloitusannokseksi suositellaan 30 MU (300 mikrog)/vrk joka toinen päivä. Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen, jotta potilaan ANC saadaan pysymään arvossa $> 2 \times 10^9/L$. Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annos 30 MU (300 mikrog)/vrk 1–7 päivänä viikossa, jotta ANC saatiin pysymään arvossa $> 2 \times 10^9/L$, ja antotiheyden mediaani oli 3 päivänä viikossa. ANC-arvon ylläpitäminen arvossa $> 2 \times 10^9/L$ saattaa vaatia pitkäaikaista hoitoa.

Antotapa

Neutropenian korjaaminen tai normaalin neutrofiilien määrän ylläpito: filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

Iäkkäät

Filgrastiimilla tehtyihin klinisiin tutkimuksiin on osallistunut pieni määrä iäkkäitä potilaita, mutta tässä potilasryhmässä ei ole suoritettu varsinaisia tutkimuksia, joten erityisiä annostussuosituksia ei voida antaa.

Heikentynyt munuaistoiminta

Filgrastiimilla suoritettut tutkimukset potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, osoittavat, että filgrastiimin farmakokineettinen ja farmakodynaaminen profiili on näillä potilailla samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Annosta ei tarvitse muuttaa näissä tapauksissa.

Vakavan kroonisen neutropenian ja syövän hoito lapsilla

Vakavaa kroonista neutropeniaa koskevaan tutkimusohjelmaan osallistuneista potilaista 65% oli alle 18-vuotiaita. Hoidon teho oli selvä tässä ikäryhmässä, jossa suurin osa potilaista sairasti synnynnäistä neutropeniaa. Lapsipotilailla ei havaittu eroja turvallisuusprofiileissa hoidettaessa vakavaa kroonista neutropeniaa.

Lapsilla tehdyistä klinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus jateho ovat samankaltaiset sekä solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla että lapsilla.

Lapsipotilaiden annostussuositukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kaikkiin käyttöaiheisiin liittyvät varoitukset ja varotoimet

Yliherkkyys

Filgrastiimihoitoa saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysoireita, myös anafylaktisia reaktioita, ensimmäisen tai myöhempien hoitajaksojen yhteydessä. Filgrastiimihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla havaitaan klinisesti merkittävää yliherkkyyttä. Filgrastiimia ei saa antaa potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt filgrastiimi- tai pegfilgrastiimiyliherkkyyttä.

Keuhkoihin kohdistuneet haittavaikutukset

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalista keuhkosairautta. Näiden vaikutusten riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuumetta. Keuhkooireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfiltraattitöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensilöydös. Tällaisissa tapauksissa filgrastiimin käyttö tulee lopettaa ja potilasta tulee hoitaa asianmukaisesti.

Glomerulonefriitti

Glomerulonefriittiä on raportoitu filgrastiimia ja pegfilgrastiimia saaneilla potilailla. Yleensä glomerulonefriittitapahtumat korjaantuivat filgrastiimin ja pegfilgrastiimin annoksen pienentämisen tai hoidon keskeyttämisen jälkeen. Virtsa-analyysillä tehtävää seuranta suositellaan.

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy, on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen. Sen tyypillisiä oireita ovat hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, hänen tilaansa on seurattava tarkoin ja annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. Kohta 4.8).

Splenomegalia ja pernan repeämä

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on ilmoitettu filgrastiimin antamisen jälkeen splenomegaliaa, jokaon kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä. Pernal repeämä johti joissakin tapauksissa kuolemaan. Pernal kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernal repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsalla tai vasemmassa hartiassa. Filgrastiimiannoksen pienentämisen on havaittu hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, mutta 3%:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan.

Pahanlaatuinen solukasvu

Granulosityttikasvutekijä voi edistää myelooisten solujen kasvua *in vitro* ja samankaltaisia vaikutuksia saattaa olla havaittavissa myös eräissä ei-myelooisissa soluissa *in vitro*.

Myelodysplastinen oireyhtymä tai krooninen myeloinen leukemia

Filgrastiimin tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenisia leukemiaa sairastavilla potilailla. Nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

Akuutti myeloinen leukemia

Koska filgrastiimin turvallisuudesta ja tehosta sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, filgrastiimin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta näissä tapauksissa. Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu *de novo* akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa alle 55-vuotiailla potilailla, joilla sytogenetiikka on hyvä (t(8;21), t(15;17) ja inv(16)).

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa on raportoitu filgrastiimia saaneilla potilailla. Trombosyyttien määrää tulee seurata huolellisesti, varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoitoviikkojen aikana. Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastaville potilaille, joilla ilmenee trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/L$).

Leukosytoosi

Yli 0,3 MU/kg/vrk (3 mikrog/kg/vrk) filgrastiimia saaneista syöpäpotilaista alle 5%:lla on havaittu veren valkosolujen määrän nousua $\geq 100 \times 10^9/L$. Tämänasteisesta leukosytoosista suoraan johtuvia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Vaikeaan leukosytoosiin liittyvien potentiaalisten vaarojen

vuoksi veren valkosolujen määrä tulee kuitenkin mitata säännöllisin väliajoin filgrastiimihoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun pohjalukeman jälkeen ylittää $50 \times 10^9/L$, filgrastiimin käyttö tulee lopettaa välittömästi. Sen jakson aikana, kun filgrastiimia annetaan PBPC-mobilisaatiota varten, filgrastiimin käyttö tulee kuitenkin lopettaa tai annosta pienentää, jos valkosolujen määrä nousee $> 70 \times 10^9/L$.

Immunogeenisuus

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa, kuten kaikkia proteiinilääkkeitä käytettäessä. Filgrastiimin vasta-aineiden muodostuminen on yleensä vähäistä. Sitoutuvia vasta-aineita esiintyy, kuten on odotettavissa kaikkia biologisia lääkkeitä käytettäessä, mutta toistaiseksi niillä ei ole havaittu olevan neutraloivaa vaikutusta.

Aortiitti

Aortiittia on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla. Oireita ovat olleet muun muassa kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen (esim. C-reaktiivisen proteiinin ja valkoisten verisolujen arvot). Aortiitti diagnosoitiin useimmissa tapauksissa CT-kuvauksella, ja se parani yleensä, kun G-CSF:n antaminen lopetettiin. Ks. myös kohta 4.8.

Samanaikaisiin sairauksiin liittyvät erityiset varoitukset ja varotoimet

Erityiset varoitukset sirppisolupoikkeavuuden ja sirppisolusairauden yhteydessä

Sirppisolukriisiä tai sirppisolusairautta sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimin käytön aikana sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Hoitavan lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta määrätessään filgrastiimia potilaalle, jolla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolusairaus.

Osteoporoosi

Luuntiheyden seuranta voi olla aiheellista osteoporoosia sairastavilla potilailla, jotka saavat filgrastiimihoitoa keskeytyksettä yli 6 kuukauden ajan.

Varotoimet syöpäpotilailla

Filgrastiimia ei pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annossuosittelusten.

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät vaarat

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita suurilla solunsalpaaja-annoksilla, sillä näyttöä parantuneesta tuumorivasteesta ei ole ja lisäksi suuremmat solunsalpaaja-annokset saattavat johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen, mukaan lukien sydämeen, keuhkoihin, hermostoon ja ihoon kohdistuvat vaikutukset (ks. kyseisen solunsalpaajan valmisteyhteenveto).

Solunsalpaajahoidon vaikutus punasoluihin ja trombosyytteihin

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiasa. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa suurentuneeseen trombosytopenian ja anemian vaaraan. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä seurantaa suositellaan. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombosytopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

Filgrastiimilla mobilisoitujen PBPC-solujen käytön on osoitettu vähentävän myelosuppressiivisen tai

myeloablatiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttaman trombositopenian syvyyttä ja lyhentävän sen kestoa.

Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myeloinen leukemia rinta- ja keuhkosityöpöpotilailla

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa tutkimuksessa pegfilgrastiimin (vaihtoehtoinen G-CSF-lääke) käyttö samanaikaisesti solunsalpaajien ja/tai sädehoidon kanssa on yhdistetty myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS) ja akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) rinta- ja keuhkosityöpöpotilailla. Filgrastiimin ja myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myelooisen leukemian välillä ei ole havaittu samankaltaista yhteyttä. Rinta- ja keuhkosityöpöpotilaita on kuitenkin seurattava myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myelooisen leukemian merkkien ja oireiden varalta.

Muut varotoimet

Filgrastiimin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen määrä on huomattavasti pienentynyt. Filgrastiimi vaikuttaa ensisijaisesti neutrofiilien esiasteisiin (prekursoreihin) ja suurentaa siten neutrofiilien määrää. Neutrofiilivaste saattaa siksi olla heikentynyt potilailla, joilla esiasteiden määrä on pienentynyt (esim. laaja-alaisen sädehoidon tai solunsalpaajahoidon jälkeen tai potilailla, joilla on luuytimeen levinnyt kasvain).

Verenkiertohäiriöitä, kuten veno-okklusivista sairautta ja nestetilavuuden häiriöitä, on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoidoa ja sen jälkeen siirron.

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityyttien kasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Kasvutekijähoidon aiheuttamaan luuytimen hematopoieettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä poikkeavia luustokuvia. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Varotoimet potilaille, joille suoritetaan PBPC-mobilisoiminen

Mobilisaatio

Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi ainoana lääkkeenä tai yhdessä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa) ei ole suoritettu prospektiivisiä, satunnaistettuja vertailututkimuksia samalla potilasaineistolla. Yksittäisten potilaiden välinen vaihtelu ja CD34+-solujen määrittämenetelmien erot vaikeuttavat eri tutkimusten suoraa vertailua. Optimaalisen menetelmän suosittelu on siksi vaikeaa. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa tulee yksittäisen potilaan kohdalla ottaa huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

Aikaisempi altistus sytotoksisille aineille

Potilailla, jotka ovat aiemmin läpikäyneet erittäin laajamittaisen myelosuppressiivisen hoidon, PBPC-mobilisaatio ei välttämättä ole riittävä edes pienimmän suositellun solumäärän ($\geq 2 \times 10^6$ CD34+ solua/kg) keräämiseksi tai näillä potilailla toipuminen trombositopeniasta saattaa samoinjääda hitaammaksi.

Eräillä sytotoksisilla aineilla on toksisia vaikutuksia erityisesti hematopoieettiseen progenitorivarastoon, ja ne saattavat vaikuttaa haitallisesti mobilisaatioon. Tällaisten aineiden, kuten melfalaanin, karmustiinin (BCNU:n) ja karboplatiinin, pitkäaikainen käyttö ennen progenitorimobilisaatiota voi pienentää kerättyjen esisolujen määrää. Melfalaanin, karboplatiinin tai karmustiinin käytön yhdessä filgrastiimin kanssa on kuitenkin osoitettu olevan tehokas yhdistelmä progenitorimobilisaatiossa. PBPC-transplantaatiota suunniteltaessa kantasolumobilisaatio on suositeltavaa sijoittaa hoidon alkuvaiheeseen. Näillä potilailla mobilisoitujen progenitorisolujen

määrään on syytä kiinnittää erityistä huomiota jo ennen suuriannoksisen solunsalpaajahoidon aloittamista. Jos kerättyjen solujen määrä edellä mainitulla tavalla mitattuna on riittämätön, tulee harkita vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka eivät vaadi progenitorisolutukea.

Progenitorisolusaannin arviointi

Arvioitaessa filgrastiimilla hoidetuilta potilailta kerättyjen progenitorisolujen määrää tulee määrittäminen kiinnittää erityistä huomiota. Virtausytometriamenetelmällä mitattu CD34+-solujen määrä vaihtelee käytetyn metodin mukaan, ja siksi muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositusarvoja on tulkittava varoen.

Tilastollisen analyysin perusteella takaisin annettujen CD34+-solujen määrän ja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen saavutetun trombosyyttien lisääntymisnopeuden välillä on monimutkainen mutta jatkuva riippuvuussuhde.

Suositeltu kerättyjen CD34+-solujen vähimmäismäärä $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ solua/kg perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa tällä määrällä on saatu aikaan riittävä hematologinen toipuminen. Toipuminen näyttää nopeutuvan kerättyjen solujen määrän ylittäessä vähimmäismäärän ja hidastuvan, kun määrä on pienempi.

Varotoimet terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa

PBPC-mobilisaatiosta ei ole suoraa kliinistä hyötyä terveille luovuttajille, ja sitä tulee harkita vain allogeenista kantasolusiirtoa varten.

PBPC-mobilisaatiota tulee harkita vain sellaisilla luovuttajilla, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovutuksen kliiniset ja laboratoriokriteerit. Erityistä huomiota on syytä kiinnittää hematologisiin arvoihin ja infektiotauteihin.

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty alle 16-vuotiailla eikä yli 60-vuotiaillaterveillä luovuttajilla.

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 35%:lla tutkituista henkilöistä todettiin ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/L$). Kahdessa näistä tapauksista trombosyyttien määrän ilmoitettiin olleen $< 50 \times 10^9/L$, minkä katsottiin johtuneen leukafereesista.

Jos leukafereseja tarvitaan useampia kuin yksi, erityistä huomiota on kiinnitettävä luovuttajiin, joiden trombosyyttiarvo ennen leukaferesia on $< 100 \times 10^9/L$; afereesia ei yleensä pidä tehdä, jos trombosyyttien määrä on $< 75 \times 10^9/L$.

Leukaferesia ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu hemostaasin häiriöitä.

G-CSF-kasvutekijää PBPC-mobilisaatioon saavia luovuttajia on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

Varotoimet filgrastiimilla mobilisoitujen PBPC-solujen vastaanottajilla

Tämänhetkiset tiedot osoittavat, että allogeenisen PBPC-siirteen ja vastaanottajan väliset immunologiset interaktiot voivat liittyä akuutin ja kroonisen käänteislyljinän vaaran suurenemiseen luuytimen siirtoon verrattuna.

Varotoimet SCN-potilaille

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea synnynnäinen neutropenia ja jotka sairastuvat leukemiaan tai joilla ilmenee merkkejä leukemian kehittymisestä.

Veriarvot

Lisäksi esiintyy muita veriarvomuutoksia, kuten anemiasa ja ohimenevää myelooisten progenitorisolujen lisääntymistä, mikä edellyttää solumäärien tarkkaa seurantaa.

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

SCN täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan erottaa muista hematopoieettisista häiriöistä, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista potilaalta tulee tutkia täydellinen verenkuva mukaan lukien valkosolujen erittelylaskentaja trombosyyttiarvo, ja lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppi.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka sairastivat vaikeaa kroonista neutropeniaa ja saivat filgrastiimihoitoa, myelodysplastisen oireyhtymän ja leukemian esiintymistiheys oli pieni (noin 3%). Tämä havainto on tehty vain synnynnäistä neutropeniaa sairastavilla potilailla. Myelodysplastinen oireyhtymä ja leukemia ovat synnynnäisen neutropenian luonnollisia komplikaatioita, ja niiden syy-yhteys filgrastiimihoitoon on epävarma. Arviolta 12%:lla potilaista, joiden sytogeneettinen tila oli lähtötilanteessa normaali, havaittiin tavanomaisissa uusintatarkastuksissa sytogeneettisiä poikkeamia, mukaan lukien monosomia 7. Tällä hetkellä on epäselvää, altistaako pitkäaikainen hoito SCN- potilaat sytogeneettisille poikkeamille, myelodysplastiselle oireyhtymälle tai leukeemiselle transformaatiolle. Potilaille suositellaan morfologisia ja sytogeneettisiä luuydintutkimuksia säännöllisin väliajoin (noin 12 kuukauden välein).

Muut varoitukset

Muista syistä, esim. virusinfektiosta, johtuvan ohimenevän neutropenian mahdollisuus tulee sulkea pois.

Hematuria oli yleistä ja proteinuriaa esiintyi pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyysseja tulee tehdä säännöllisesti näiden tapahtumien havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropeniapotilailla.

Varotoimet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot

Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) on seurattava tarkoin, erityisesti filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi nousta huomattavasti filgrastiimin aloitusannoksen jälkeen. On suositeltavaa, että absoluuttinen neutrofiilien määrä määritetään päivittäin ensimmäisten 2–3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisesta. Sen jälkeen suositellaan määrittystä vähintään kahdesti viikossa kahden ensimmäisen viikon aikana ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä filgrastiimiannosta 30 MU/vrk (300 mikrog/vrk) harvemmin kuin joka päivä saattaa potilaiden absoluuttisessa neutrofiilien määrässä olla suurta vaihtelua määritysajankohdasta riippuen. Jotta voitaisiin määrittää potilaan absoluuttisen neutrofiilien määrän pohjalukema, verinäytteen ottoa suositellaan välittömästi ennen suunniteltua filgrastiimin antoa.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät vaarat

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisten lääkevalmisteiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiasa. Mahdollisuus tällaisten lääkevalmisteiden suurempien annosten antamiseen tai useampien lääkkeiden käyttöön filgrastiimihoidon kanssa saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian suurentuneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllistä seurantaa suositellaan (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

Neutropenia saattaa johtua luuytimeen infiltroituneista opportunistisista infektiosta, kuten *Mycobacterium avium* -kompleksista tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilailla, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, tulee harkita myös jotakin sopivaa hoitoa perussairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan filgrastiimia neutropenian hoitoon. Filgrastiimihoidon vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Apuaineet

Sorbitoli (E420)

Zefyly sisältää sorbitolia (E420). Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Vauvoilla ja lapsilla (alle 2-vuotiaat) ei vielä välttämättä ole diagnosoitu perinnöllistä fruktoosiintoleranssia (HFI). Laskimoon annettavat lääkevalmisteet (sorbitolia/fruktoosia sisältävät) saattavat olla hengenvaarallisia ja niiden käyttö on vastaaiheista tässä väestöryhmässä, paitsi tilanteissa joissa lääkevalmisteen käytölle on ehdoton kliininen tarve eikä muita vaihtoehtoja ei ole saatavilla.

Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteen antoa.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) esitäytettyä ruiskua kohden, eli on käytännössä natriumiton.

Polysorbaatti 80 (E433)

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,02 mg polysorbaatti 80:a jokaisessa esitäytetyssä ruiskussa. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa annettaessa sitä samana päivänä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa ei ole selvästi osoitettu. Koska nopeasti jakautuvat myelooiset solut ovat herkkiä myelosuppressiiviselle solunsalpaajahoidolle, filgrastiimin käyttöä ei suositella 24 tunnin aikana ennen solunsalpaajahoidoa eikä 24 tunnin kuluessa sen jälkeen. Alustavat tiedot filgrastiimin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytöstä pienellä määrällä potilaita osoittavat, että neutropenia saattaa vaikeutua.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden hematopoeettisten kasvutekijöiden ja sytokiinien kanssa ei ole vielä selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium voimistaa filgrastiimin vaikutusta. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu muodollisesti, mutta ei ole näyttöä, että tällainen yhteisvaikutus olisi haitallinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Kaniineilla on havaittu alkionmenetyksen lisääntyneen suuren, toistuvan kliinisen altistuksen sekä emoon kohdistuvan toksisuuden yhteydessä (ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa on raportteja, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpiraskaana olevilla naisilla.

Filgrastiimin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö filgrastiimi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö filgrastiimihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödytlapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Filgrastiimi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien lisääntymiseen eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Filgrastiimilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimaustavoi esiintyä filgrastiimin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Filgrastiimihoidon aikana mahdollisesti ilmenevät vakavimmat haittavaikutukset ovat anafylaktinen reaktio, vakavat keuhkoihin kohdistuvat haattatapahtumat (myös interstitiaalinen keuhkokuume ja ARDS), kapillaarivuoto-oireyhtymä, vaikea splenomegalia / pernan repeämä, transformaatio myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai leukemiaksi SCN-potilailla, kääntheishyljintä (GvHD) allogeenisen luuydinsiirron tai perifeerisen veren progenitorisiirteen saaneilla potilailla ja sirppisolukriisi sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat pyreksia, muskuloskeetaalinen kipu (joka sisältää luukivun, selkävun, artralgian, myalgian, raajakivun, muskuloskeetaalisen kivun, muskuloskeetaalisen rintakivun, niskakivun), anemia, oksentelu ja pahoinvointi. Kliinisissä tutkimuksissa syöpäpotilailla muskuloskeetaalinen kipu oli lievää tai kohtalaista 10%:lla ja vaikeaa 3%:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevan taulukon tiedot koskevat haittavaikutuksia, jotka on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanisti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Luettelo haittavaikutuksista

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektiot		Sepsis Bronkiitti Ylähengitysteiden infektio Virtsatieinfektio		
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Anemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglobiiniarvon pieneneminen ^e	Leukosytoosi ^a	Pernan repeämä ^a Sirppisoluanemia ja siihenliittyvä kriisi ^a

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
				Ekstramedullaarinen hematopoieesi
Immuuni- järjestelmä			Yliherkkyys Lääkeyliherkkyys Käänteishyljintä ^b	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta jaravitsemus		Ruokahalu alentunut ^c Veren laktaattidehydroge- naasi-arvon suureneminen	Hyperurikemia Veren virtsaahappoarvon suureneminen	Veren glukoosiarvojen pieneneminen Valekihti ^a (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoosi) Nestetilavuuden häiriöt
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky ^a	Heitehuimaus Hypestesia Parestesia		
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio	Veno-okklusiivinen sairaus ^d	Kapillaarivuoto- oireyhtymä ^a Aortiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hemoptyyysi Hengenahdistus Yskä ^a Suunielun kipu ^{a,c} Nenäverenvuoto	Akuutti hengitysvaikeusoire- yhtymä ^a Hengitysvajaus ^a Keuhkopööhö ^a Keuhkoverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus ^a Keuhkoinfiltraatio ^a Hypoksia	
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli ^{a, c} Oksentelu ^{a, c} Pahoinvointi ^a	Suukipu Ummetus ^c		
Maksa ja sappi		Hepatomegalia Veren alkalisen fostataasiarvon suureneminen	Aspartaatti- aminotransferaasiar- von suureneminen Gammaglutamyli- transferaasiarvon suureneminen	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö ^a	Ihottuma ^a Eryteema	Makulopapulaari- nen ihottuma	Ihon vaskuliitti ^a Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi)
Luusto, lihakset jasidekudos	Muskuloskele- taalinen kipu ^c	Lihasspasmit	Osteoporoosi	Luuntiheyden vähentymä Nivelreuman pahentymä
Munuaiset ja		Dysuria	Proteinuria	Glomerulonefriitti

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
virtsatiet		Hematuria		Virtsaan liittyvät häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys ^a Limakalvotulehdus ^a Pyreksia	Rintakipu ^a Kipu ^a Heikkous ^a Huonovointisuus ^c Perifeerinen edeema ^c	Pistokohdan reaktio	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Verensiirtoreaktio ^c		

^a Katso kohta c (Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus)

^b Allogeenisen luuydinsiirron jälkeen potilailla on raportoitu käännteishyljintää ja kuolemantapauksia (katso kohta c)

^c Sisältää luukivun, selkävivun, artralgian, myalgian, raajakivun, muskuloskeletaalisia kivun, muskuloskeletaalisia rintakivun, niskakivun

^d Tapauksia havaittiin myyntiluvan saamisen jälkeen potilailla, joille tehtiin luuydinsiirto tai PBPC-mobilisaatio

^e Haittatapahtumia, joiden ilmaantuvuus oli suurempi filgrastiimipotilailla kuin lumetta saaneilla ja joihin liittyi perussairautena olleen pahanlaatuisen kasvaimen tai solunsalpaajahoidon jälkitiloja

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Yliherkkyystyyppisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota, on ilmoitettu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kaikkiaan nämä reaktiot olivat yleisempiä laskimoon annetun annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet uuden altistuksen jälkeen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Filgrastiimin käyttö on lopetettava pysyvästi sellaisilla potilailla, joilla ilmenee vakava allerginen reaktio.

Keuhkoihin kohdistuvat haittatapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalista keuhkosairautta, keuhkopöhöä ja keuhkoinfiltraatiota, on ilmoitettu esiintyneen, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Splenomegalia ja pernan repeämä

Filgrastiimin antamisen jälkeen on ilmoitettu splenomegaliaa ja pernan repeämiä. Pernal repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. Kohta 4.4).

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää käytettäessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Tällaista on esiintynyt pitkälle edenneitä syöpäsairauksia tai sepsistä sairastavilla ja monia solunsalpaajia tai afereesihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Ihon vaskuliitti

Filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen ihon vaskuliittitapauksia. Vaskuliitin syntymekanismeja filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta. Pitkäaikaishoidon aikana 2%:lla vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista on ilmoitettu esiintyneen ihon vaskuliittia.

Leukosytoosi

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 41%:lla terveistä luovuttajista todettiin leukosytoosia (valkosolujen määrä $>50 \times 10^9/L$) ja 35%:lla luovuttajista todettiin ohimenevää trombositopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/L$) (ks. kohta 4.4).

Sweetin oireyhtymä

Sweetin oireyhtymän (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatosi) tapauksia on ilmoitettu filgrastiimilla hoidetuilla potilailla.

Valekihti (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoosi)

Valekihtiä (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoosi) on raportoitu filgrastiimia saaneilla syöpäpotilailla.

Käänteishyljintä (GvHD)

Granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää allogeenisen luuydinsiirron jälkeen saaneilla potilailla on raportoitu käänteishyljintää (GvHD) ja kuolemantapauksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että filgrastiimin turvallisuus ja teho on sytotoksista solunsalpaajahoidon saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen, mikä viittaa siihen, ettei filgrastiimin farmakokinetiikassa ole ikään liittyviä eroja. Ainoa säännönmukaisesti raportoitu haittavaikutus oli muskuloskeletaalinen kipu, jossa ei ollut eroa aikuispotilasjoukosta saatuaan kokemukseen nähden.

Pediatristen tutkittavien filgrastiimihoidosta ei ole riittävästi tietoa muiden arvioiden tekemiseksi.

Muut erityispopulaatiot

Iäkkäät potilaat

Turvallisuudessa ja tehossa ei yleisesti havaittu eroja yli 65-vuotiaiden ja nuorempien (> 18 -vuotiaiden) sytotoksista solunsalpaajahoidon saavien aikuisten tutkittavien välillä eikä kliinisessä käytössä ole todettu eroja iäkkäiden ja nuorempien aikuispotilaiden saamassa vasteessa. Iäkkäiden potilaiden filgrastiimihoidosta ei ole riittävästi tietoa filgrastiimin muiden hyväksytyjen käyttöaiheiden arvioimiseksi.

Pediatriset potilaat, joilla on vaikea krooninen neutropenia

Filgrastiimia pitkäaikaishoitona saavilla pediatrisilla potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia, on raportoitu luuntiheyden vähenemistä ja osteoporoosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Filgrastiimin yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta. Filgrastiimihoidon lopettaminen pienentää yleensä neutrofiilien määrää verenkierrossa 50% 1–2 päivässä, ja neutrofiilien määrä palautuu yleensä normaaliksi 1–7 päivässä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, kasvutekijät, ATC-koodi: L03AA02

Zefylyti on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Ihmisen granulosityttien kasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien tuotantoa ja vapautumista luuytimeästä. Filgrastiimi sisältää r-metHuG-CSF-kasvutekijää (filgrastiimia), joka suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien määrää huomattavasti ja monosyyttien määrää hieman 24 tunnin kuluessa. Joillakin vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla filgrastiimi voi suurentaa myös verenkierrossa olevien eosinofiilien ja basofiilien määrää hieman lähtötilanteeseen verrattuna; osalla näistä potilaista eosinofiliaa tai basofiliaa on saattanut esiintyä jo ennen hoitoa. Neutrofiilien lisääntyminen riippuu annoksesta suositellulla annosalueella. Filgrastiimin vaikutuksesta muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä verenkierrossa olevien neutrofiilien määrä pienenee 50% 1–2 päivässä ja palautuu normaaliksi 1–7 päivässä.

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoidon saavilla potilailla vähentää merkittävästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuutta sekä lieventää niiden vaikeusastetta ja lyhentää kestoja. Filgrastiimihoidon lyhentää merkittävästi kuumeisen neutropenian, mikrobilääkkeiden käytön ja sairaalahoidon kestoja akuutin myelogeenisin leukemian induktiohoidon jälkeen sekä myeloablatiivisen hoidon ja luuytimensiirron jälkeen. Kuumeen ja dokumentoitujen infektioiden ilmaantuvuus ei vähentynyt kummassakaan tilanteessa. Kuumeen kesto ei lyhentynyt potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen.

Filgrastiimin käyttö yksinään tai solunsalpaajahoidon jälkeen mobilisoi hematopoeettisia progenitorisoluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren kantasolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luuytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infuusio nopeuttaa hematopoeettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyytisiirtojen tarvetta.

Filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten PBPC-solujen siirron jälkeen vastaanottajan hematologinen toipuminen oli merkittävästi nopeampaa, ja sen seurauksena myös trombosytopenian korjautuminen tukihoidon tarvitsemattomaan tilaan oli merkittävästi nopeampaa kuin allogeenisen luuytimensiirron jälkeen.

Yksi retrospektiivinen eurooppalainen tutkimus, jossa arvioitiin granulosityttikasvutekijän (G-CSF) käyttöä allogeenisen luuytimensiirron jälkeen akuuttien leukemioiden hoidossa, viittasi käänteishyljinnän (GvHD), hoitoon liittyvien kuolemantapausten ja kuolleisuuden lisääntymiseen granulosityttikasvutekijöitä annettaessa. Erillisessä retrospektiivisessä kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli akuutteja ja kroonisia myelooisia leukemioita, ei havaittu vaikutusta käänteishyljinnän eikä hoitoon liittyvien kuolemantapausten riskiin eikä kuolleisuuteen. Allogeenisia siirtoja koskevien tutkimusten meta-analyysissä, joka kattoi yhdeksän prospektiivisen satunnaistetun tutkimuksen, kahdeksan retrospektiivisen tutkimuksen ja yhden tapaus-verrokkitutkimuksen tulokset, ei havaittu vaikutuksia akuutin eikä kroonisen käänteishyljinnän riskiin eikä varhaiseen hoitoon liittyvään kuolleisuuteen.

Taulukko 3: Käänteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski

(95 prosentinluottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen

Käänteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95 prosentin luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
Julkaisu	Tutkimusjakso	N	Akuutti asteen 2–4GvHD	Krooninen GvHD	Hoitoon liittyvä kuolleisuus
Meta-analyysi (2003)	1986–2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eurooppalainen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992–2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (2006)	1995–2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF).

^bAnalyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona.

Filgrastiimin käyttö PBPC-solujen mobilisoimiseen terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Terveille luovuttajille annetaan 10 mikrog/kg/vrk ihon alle 4–5 perättäisenä päivänä, jotta saadaan kerättyä $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti. Suurimmalla osalla luovuttajista määrän keräämiseen riittää kaksi leukafereesia.

Vakavaa kroonista neutropeniaa (vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa) sairastavilla lapsi- ja aikuispotilailla filgrastiinihoito suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien absoluuttista määrää pitkäaikaisesti, ja infektioiden ja niihin liittyvien tapahtumien määrä pienenee.

Filgrastiimin käyttö HIV-infektiopotilailla ylläpitää normaalia neutrofilimäärää ja mahdollistaa antiviraalisen ja/tai muun myelosuppressiivisen lääkityksen antamisen suunnitellussa aikataulussa. Filgrastiinihoidon ei ole osoitettu lisäävän HI-viruksen replikaatiota HIV-infektiopotilailla.

Kuten muutkin hematopoeettiset kasvutekijät, G-CSF-kasvutekijällä on osoitettu olevan stimuloiva vaikutus ihmisen endoteelisoluihin *in vitro*.

5.2 Farmakokinetiikka

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kertaluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle (s.c.) että laskimoon (i.v.) annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 h ja puhdistuma noin 0,6 mL/min/kg. Autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille annettu jatkuva, enintään 28 vuorokauden pituinen filgrastiimi-infuusio ei aiheuttanut lääkeaineen kumuloitumista, ja eliminaation puoliintumisaika oli samaa luokkaa. Filgrastiimin annos on suoraan verrannollinen pitoisuuteen seerumissa sekä laskimoon että ihon alle annettaessa. Ihon alle annetuilla suositusannoksilla pitoisuus seerumissa pysyi suurempana kuin 10 ng/mL 8–16 tuntia. Jakautumistilavuus veressä on noin 150 mL/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Filgrastiimia tutkittiin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä enimmillään 1 vuoden kestäneissä tutkimuksissa, joissa todettiin odotettuihin farmakologisiin vaikutuksiin liittyviä muutoksia, kuten leukosyyttien lisääntymistä, luuytimen myelooista hyperplasiaa, ekstramedullaarista granulopoiesia ja pernan suurenemista. Kaikki nämä muutokset hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Filgrastiimin vaikutuksia prenataaliseen kehitykseen on tutkittu rotilla ja kaniineilla. Kaniinille

organogeneesin aikana laskimoon annettu filgrastiimi (80 mikrog/kg/vrk) oli emolle toksista ja sen havaittiin lisäävän keskenmenoja ja alkionmenetyksiä implantaation jälkeen sekä vähentävän eloonjääneiden poikueiden keskimääräistä kokoa ja sikiöiden painoa.

Toisesta, viitevalmisteen kaltaisesta filgrastiimivalmisteesta raportoitujen tietojen perusteella löydökset ovat olleet verrannollisia, minkä lisäksi sikiöepämuodostumien havaittiin lisääntyneen emolle toksisella annoksella 100 mikrog/kg/vrk. Systeeminen altistus annoksesta 100 mikrog/kg/vrkon noin 50–90-kertainen verrattuna kliinistä annosta 5 mikrog/kg/vrk potilaiden hoitoon käytettäessä saatavaan altistukseen. Alkio- ja sikiötoksisuuden suhteen haitaton annos (NOAEL) tässä tutkimuksessa oli 10 mikrog/kg/vrk, joka vastaa noin 3–5-kertaista systeemistä altistusta verrattuna potilailla todettuun altistukseen, kun hoitoon käytettiin kliinistä annostusta.

Tiineillä rotilla ei havaittu emoon tai sikiöön kohdistuvaa toksisuutta, kun annos oli enimmillään 575 mikrog/kg/vrk. Kun rottien jälkeläisille annettiin filgrastiimia perinataali- ja laktaatiojaksojen aikana, ulkoisen erilaistumisen ja kasvun todettiin viivästyneen (≥ 20 mikrog/kg/vrk) sekä eloonjäännin heikentyneen hieman (100 mikrog/kg/vrk).

Filgrastiimin ei havaittu vaikuttavan uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Typpikaasu

6.2 Yhteensopimattomuudet

Zefylti-valmistetta ei saa laimentaa 0,9-prosenttisella (9 mg/mL) natriumkloridiliuoksella.

Laimennettu filgrastiimi saattaa adsorboitua lasi- ja muovimateriaaleihin, ellei sitä ole laimennettu 5-prosenttisellä (50 mg/mL) glukoosiliuoksella (ks. kohta 6.6).

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2°C–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttökuntoon saattamisen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2°C–8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehtyvalvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avohoitokäytössä potilas voi poistaa lääkevalmisteen sen kestoajan yhden kerran jääkaapista ja

säilyttää sitä huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 72 tunnin ajan yhtäjaksoisesti. Tämän jakson päättyessä lääkevalmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin ja se tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jonka kärjessä on kiinteä injektioneula (ruostumatonta terästä) ja jonka kylkeen on merkitty mitta-asteikko 0,1 mL:sta 1 mL:aan (suuremmat välit 0,1 mL:n välein ja pienemmät välit 0,025 mL:n välein 1 mL:aan asti).

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 0,5 mL liuosta.

Zefyhtiä on saatavana yksikköpakkauksissa, jotka sisältävät 1 esitäytetyn ruiskun ja 5 esitäytettyä ruiskua, joko neulansuojalla tai ilman.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

Zefyhti ei sisällä säilytysainetta. Mahdollisen mikrobikontaminaatiovaaran vuoksi esitäytetyt Zefyhti-ruiskut ovat vain kertakäyttöön.

Laimennus ennen antoa (valinnainen)

Zefyhti voidaan tarvittaessa laimentaa 5-prosenttisella glukoosiliuksella.

Lopullisen laimennoksen pitoisuuden suositellaan aina olevan vähintään 0,2 MU/mL (2 mikrog/mL).

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuksena kuin 1,5 MU/mL (15 mikrog)/mL, liukseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/mL.

Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 mL ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MU (300 mikrog), tulee pitoisuudeltaan 200 mg/mL (20-prosenttista) ihmisen albumiiniliuosta Ph. Eur. lisätä 0,2 mL.

5-prosenttisella glukoosiliuksella laimennettuna Zefyhti on yhteensopiva lasin ja polypropeenin kanssa.

Neulansuojuksella varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Neulansuojuksettomien esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Pistos esitäytetyllä ruiskulla, jossa ei ole neulansuojusta, tulee antaa lääkärin valvonnassa.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited

Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. helmikuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOTTAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTAVASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zefylti 30 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 0,5 mL:n esitäytetty ruisku sisältää 30 MU filgrastiimia (0,6 mg/mL).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumasetaatti, polysorbaatti 80 (E433), sorbitoli (E420), typpikaasu ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja tietolehdestä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku neulansuojalla.

5 esitäytettyä ruiskua neulansuojalla.

1 esitäytetty ruisku ilman neulansuojaa.

5 esitäytettyä ruiskua ilman neulansuojaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.

Ihon alle tai laskimoon.

Älä ravista.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä esitetyt ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zefylti 30 MU/0,5 mL

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU, JOSSA ON NEULANSUOJUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zefylti 30 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos
filgrastiimi
SC- tai IV-käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 mL

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zefylti 48 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 0,5 mL:n esitäytetty ruisku sisältää 48 MU filgrastiimia (0,96 mg/mL).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumasetaatti, polysorbaatti 80 (E433), sorbitoli (E420), typpikaasu ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja tietolehdestä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku neulansuojalla.

5 esitäytettyä ruiskua neulansuojalla.

1 esitäytetty ruisku ilman neulansuojaa.

5 esitäytettyä ruiskua ilman neulansuojaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.

Ihon alle tai laskimoon.

Älä ravista.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä Ei saa jäätyä.
Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Zefylti 48 MU/0,5 mL

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU, JOSSA ON NEULANSUOJUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zefyhti 48 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos
filgrastiimi
SC- tai IV-käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 mL

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zefylti 30 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Zefylti 48 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
filgrastiimi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zefylti on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zefyltiä
3. Miten Zefyltiä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zefyltin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zefylti on ja mihin sitä käytetään

Zefylti on valkosolujen kasvutekijä (granulosyyttikasvutekijä) ja kuuluu sytokiineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Kasvutekijät ovat proteiineja, joita elimistö tuottaa luonnostaan mutta joita voidaan myös tuottaa bioteknologian avulla käytettäväksi lääkkeenä. Zefylti auttaa luuydintä tuottamaan enemmän valkosoluja.

Valkosolujen määrä voi pienentyä (neutropenia) useista syistä, ja tällöin elimistö pystyy torjumaan huonommin infektioita. Zefylti stimuloi luuydintä tuottamaan nopeasti uusia valkosoluja.

Zefylti-valmistetta voidaan käyttää:

- lisäämään valkosolujen määrää solunsalpaajahoidon jälkeen infektioiden estämiseksi
- lisäämään valkosolujen määrää luuydinsiirron jälkeen infektioiden estämiseksi
- ennen hoitoa suurella solunsalpaaja-annoksella, jotta luuydin tuottaisi enemmän kantasoluja, jotka voidaan kerätä ja antaa takaisin sinulle hoidon jälkeen. Ne voidaan ottaa sinulta tai luovuttajalta. Kantasolut kulkeutuvat takaisin luuytimeen ja tuottavat verisoluja.
- lisäämään valkosolujen määrää infektioiden estämiseksi, jos sinulla on vaikea krooninen neutropenia
- infektioriskin pienentämiseksi potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zefyltiä

Älä käytä Zefyltiä

- jos olet allerginen filgrastiimille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Zefylytiä.

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sairastat

- sirppisoluanemiaa, koska tämä lääke saattaa aiheuttaa sirppisolukriisin
- osteoporoosia (luusairaus).

Keskustele lääkärin kanssa Zefylyti-hoidon aikana välittömästi, jos

- sinulla ilmenee äkillisiä allergian merkkejä, kuten ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa, kasvojen, huulten, kielen tai kehon muiden osien turvotusta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, koska nämä voivat olla vaikean allergisen reaktion (yliherkkyyden) merkkejä
- sinulla ilmenee kasvojen tai nilkkojen turvotusta, virtsassasi on verta tai virtsa on värjäytynyt ruskeaksi, tai jos huomaat virtsaavasi tavallista vähemmän (munuaistulehdus)
- tunnet kipua mahan (vatsan) vasemmassa yläosassa, vasemmanpuoleisten kylkiluiden alapuolella tai vasemman olkapään kärjessä (nämä voivat olla laajentuneen pernan [splenomegalia] tai mahdollisesti pernan repeämisen oireita)
- huomaat epätavallista verenvuotoa tai epätavallisia mustelmia (nämä voivat olla oire verihituleiden määrän pienenemisestä [trombosytopenia], jolloin veri hyytyy tavallista huonommin).

Aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehduksesta on raportoitu harvoin syöpäpotilailla ja terveillä luovuttajilla. Oireita voivat olla kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Filgrastiimihoidon tehon häviäminen

Jos filgrastiimihoito ei tehoa tai hoidon teho häviää, lääkärin on selvittettävä siihen syy. Tällöin on selvittettävä myös, onko sinulle muodostunut vasta-aineita, jotka neutraloivat filgrastiimin vaikutuksen.

Lääkäri saattaa haluta seurata sinua tarkasti, katso pakkausselosteen kohta 4.

Jos sairastat vaikeaa kroonista neutropeniaa, sinulla voi olla riski saada verisyöpä (leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä [MDS]). Keskustele lääkärin kanssa riskistäsi saada verisyöpiä, ja mitä testejä sinulle pitäisi tehdä. Jos saat verisyöpiä tai niiden saaminen on todennäköistä, Zefylyti-valmistetta ei pidä käyttää, ellei lääkäri niin kehota.

Jos olet kantasolujen luovuttaja, sinun pitää olla 16–60-vuotias.

Ole erityisen varovainen muiden valkosolujen stimuloivien valmisteiden suhteen

Zefylyti kuuluu valkosolujen tuotantoa stimuloivien valmisteiden ryhmään. Terveystieteiden ammattilaisen on aina kirjattava ylös, mitä valmistetta tarkkaan ottaen käytät.

Muut lääkevalmisteet ja Zefylyti

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Zefylyti-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla tai imettävillä naisilla. Zefylyti-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

On tärkeää, että kerrot lääkärille:

- jos olet raskaana tai imetät
- jos epäilet olevasi raskaana tai
- jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Jos tulet raskaaksi Zefylti-hoidon aikana, kerro siitä lääkärille. Ellei lääkäri toisin neuvo, imettäminen on keskeytettävä Zefylti-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zefylti-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämälääke saattaa aiheuttaa heitehuimausta. Tämän lääkkeen käytön jälkeen on hyvä odottaa ja selvittää vointi ennen autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

Zefylti sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) esitäytettyä ruiskua kohden, eli on käytännössä natriumiton.

Zefylti sisältää polysorbaatti 80:a (E433)

Tämä lääke sisältää 0,02 mg polysorbaatti 80:a jokaisessa esitäytetyssä ruiskussa. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tiedossasi olevia allergioita.

Zefylti sisältää sorbitolia (E420)

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 mg sorbitolia (E420) per mL.

Sorbitoli (E420) on fruktoosin lähde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle (tai lapsellesi) ei saa antaa tätä lääkettä. Potilaat, joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos sinulla (tai lapsellasi) on HFI tai jos lapsesi ei voi enää käyttää makeita ruokia tai juomia, koska ne aiheuttavat pahoinvointia, oksenteluaita epämukavia tuntemuksia, kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.

3. Miten Zefyltia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten Zefylti-valmiste annetaan ja kuinka paljon sitä pitää käyttää?

Zefylti annetaan tavallisesti päivittäisenä pistoksena ihonalaiseen kudokseen (tätä kutsutaan ihonalaiseksi injeksioksi). Se voidaan myös antaa päivittäisenä hitaana pistoksena laskimoon (tätä kutsutaan laskimoinfuusioksi). Tavallinen annos vaihtelee sairaudestasi ja painostasi riippuen. Lääkäri kertoo sinulle, paljonko Zefylti-valmistetta sinun pitää käyttää.

Potilaat, joille on tehty luuydinsiirto solunsalpaajahoidon jälkeen:

Saat normaalisti ensimmäisen Zefylti-annoksesi vähintään 24 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen ja vähintään 24 tuntia luuydinsiirron jälkeen.

Jotta voit jatkaa hoitoa kotona, sinulle tai sinua hoitaville henkilöille voidaan opettaa lääkkeen pistäminen ihon alle. Älä yritä pistää lääkettä ennen kuin olet saanut kunnon opastuksen terveydenhuollon ammattilaiselta.

Kuinka kauan Zefylti-valmistetta pitää käyttää?

Sinun on käytettävä Zefylti-valmistetta, kunnes valkosolumääräsi on normaali. Valkosolujen määrää elimistössäsi seurataan säännöllisillä verikokeilla. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan sinun on tarpeen käyttää Zefylti-valmistetta.

Käyttö lapsille

Zefylti-hoitoa annetaan lapsille, jotka saavat solunsalpaajahoidon tai joiden veren valkosolumäärä on hyvin pieni (neutropenia). Solunsalpaajahoidon saavien lasten annos on sama kuin aikuisilla.

Jos käytät enemmän Zefyltia kuin sinun pitäisi

Älä suurennakaan lääkärin sinulle määräämää annosta. Jos epäilet pistäneesi lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat käyttää Zefyltia

Jos pistos on jäänyt väliin tai jos olet pistänyt lääkettä liian vähän, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi mahdollisesti unohtamasi annoksen. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille heti hoidon aikana:

- jos sinulla ilmenee allerginen reaktio, mukaan lukien heikotusta, verenpaineen laskua, hengitysvaikeuksia, kasvojen turvotusta (anafylaksia), ihottumaa, kutisevaa ihottumaa (nokkosihottuma), kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta (angioedeema) ja hengenahdistusta (dyspnea).
- jos sinulla ilmenee yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia (dyspnea), koska tämä voi olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) merkki.
- jos sinulla on munuaisvaurio (glomerulonefriitti). Munuaisvaurioita on esiintynyt filgrastiimia saaneilla potilailla. Soita heti lääkärille, jos huomaat kasvojesi tai nilkkojesi pöhöttymistä, verta virtsassa tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi tai jos huomaat virtsaavasi tavallista vähemmän.
- jos sinulle ilmaantuu jokin tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:
 - turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, joihin saattaa liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täysinäisyyden tunnetta sekä yleistä väsymyksen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti. Oireet voivat liittyä kapillaari- eli hiussuonivuoto-oireyhtymään, joka aiheuttaa veren tihkumistapienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista samanaikaisesti:
 - kuume tai vilunväristykset tai voimakas kylmydentunne, nopea sydämen syke, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen (desorientaatio), hengenahdistus, hyvin voimakas kipu tai epämiellyttävä olo ja nihkeä tai hikinen iho. Oireet voivat liittyä tilaan nimeltä ”sepsis” (jota nimitetään myös ”verenmyrkytykseksi”). Se on vaikea infektio, johon liittyy mahdollisesti hengenvaarallinen koko elimistön tulehdusvaste ja joka vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos tunnet kipua mahan (vatsan) vasemmassa yläosassa, vasemmanpuoleisten kylkiluiden alla tai olkapään kärjessä, koska kyseessä voi olla pernaan liittyvä ongelma (pernan suurentuminen [splenomegalia] tai pernan repeäminen).
- jos sinua hoidetaan vaikean kroonisen neutropeenian vuoksi ja sinulla on verta virtsassa (hematuria). Lääkäri voi tehdä sinulle säännöllisiä virtsakokeita, jos sinulla on tämä

haittavaikutus tai jos virtsassasi on valkuaista (proteinuria).

Filgrastiimin käytön yleinen haittavaikutus on lihas- tai luukipu (muskuloskeletaalinen kipu), johon tavanomaisista kipulääkkeistä voi olla apua. Kantasolu- tai luuydinsiirron saaneilla potilailla saattaa esiintyä käänteishyljintää, jossa luovutetut solut reagoivat siirteen saaneen potilaan kudoksiin. Oireita ja merkkejä ovat mm. ihottuma kämmenissä tai jalkapohjissa sekä haavat ja haavaumat suussa, suolistossa, maksassa, ihossa tai silmissä, keuhkoissa, emättimessä ja nivelissä.

Terveillä kantasoluluovuttajilla voi ilmetä valkosolujen määrän lisääntymistä (leukosytoosi) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä. Verihiutaleiden määrän väheneminen heikentää veresi hyytymiskykyä (trombosytopenia). Lääkärisi seuraa näitä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- verihiutaleiden määrän aleneminen, joka heikentää veren hyytymiskykyä (trombosytopenia)
- alhainen punasolumäärä (anemia)
- päänsärky
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten harveneminen (alopecia)
- väsymys (uupumus)
- suusta peräaukkoon ulottuvan ruoansulatuskanavan limakalvon arkuus ja turpoaminen (limakalvotulehdus)
- kuume (pyreksia).

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10:stä)

- keuhkojen tulehdus (bronkiitti)
- ylähengitysteiden infektio
- virtsatieinfektio
- vähentynyt ruokahalu
- univaikkeudet (unettomuus)
- heitehuimaus
- tuntoaistin heikentyminen, erityisesti ihossa (hypestesia)
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen (parestesia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- veriyskökset (hemoptyysi)
- kipu suussa ja nielussa (suunielun kipu)
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- ummetus
- suukipu
- suurentunut maksa (hepatomegalia)
- ihottuma
- ihon punoitus (eryteema)
- lihasnykäys
- virtsaamisen yhteydessä esiintyvä kipu (dysuria)
- rintakipu
- kipu
- yleinen heikkous (astenia)
- yleinen huonovointisuus
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen edeema)
- tiettyjen veren entsyymiarvojen nousu

- muutokset veren kemiallisessa koostumuksessa
- verensiirtoreaktio.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta)

- valkosolujen määrän suureneminen (leukosytoosi)
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- luuydinsiirteen hyljintä (käänteishyljintä)
- veren suuri virtsahappopitoisuus, mikä voi aiheuttaa kihdin (hyperurikemia) (veren virtsahappoarvon suureneminen)
- maksan pienten verisuonten tukkeutumisesta aiheutuva maksavaurio (maksanveno-okklusiivinen tauti)
- keuhkojen toimintahäiriö, joka aiheuttaa hengästymistä (hengitysvajaus)
- turvotusta ja/tai nestettä keuhkoissa (keuhkopöhö)
- keuhkojen tulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus)
- poikkeavuudet keuhkojen röntgenkuvauksessa (keuhkoinfiltraatio)
- verenvuoto keuhkoista (keuhkoverenvuoto)
- hapen imeytymishäiriö keuhkoissa (hypoksia)
- paukamainen ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma)
- tauti, joka aiheuttaa luiden ohentumista, heikentymistä ja haurastumista ja suurentaa murtumariskiä (osteoporoosi)
- pistoskohdan kipu.

Harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- voimakas kipu luissa, rintakehässä, suolistossa tai nivelissä (sirppisoluanemia ja siihen liittyvä kriisi)
- äkillinen hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)
- kihtiä muistuttava nivelten kipu ja turvotus (valekihti)
- elimistön nesteensäätelyhäiriö, josta saattaa aiheutua turvotusta
- ihon verisuonten tulehdus (ihon vaskuliitti)
- luumunväriset, koholla olevat, kivuliaat haavat raajoissa ja toisinaan kasvoissa ja niskassa, joihin liittyy kuumetta (Sweetin oireyhtymä)
- nivelreuman paheneminen
- epätavalliset virtsan muutokset
- luuntiheyden väheneminen
- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.
- verisolujen muodostuminen luuytimen ulkopuolella (ekstramedullaarinen hematopoiesi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zefylin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja esitetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä. Pidä esitetytty ruisku ulkopakkauksessa.

Herkkä valolle.

Avohoitokäytössä potilas voi poistaa lääkevalmisteeseen sen kestoajana yhden kerran jääkaapista ja säilyttää sitä huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 72 tunnin ajan yhtäjaksoisesti. Tämän jakson päättyessä lääkevalmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin ja se tulee hävittää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat sen olevan sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näinmenetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zefylti sisältää

- Zefylti 30 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos: jokainen esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa yksikköä (MU), 300 mikrog filgrastiimia 0,5 mL:ssa (vastaa 0,6 mg/mL).
- Zefylti 48 MU/0,5 mL injektio-/infuusioneste, liuos: jokainen esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa yksikköä (MU), 480 mikrog filgrastiimia 0,5 mL:ssa (vastaa 0,96 mg/mL).
- Muut aineet ovat natriumasetaatti, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80 (E433), typpikaasu ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue kohta 2 "Zefylti sisältää sorbitolia (E420), polysorbaatti 80:a (E433) ja natriumia"

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zefylti-liuos on kirkas, väritön tai hiukan kellertävä injektio-/infuusioneste, liuos lasisessa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on mukana injektioneula (ruostumatonta terästä) neulansuojuksella tai ilman.

Zefyltiä on saatavana pakkauksissa, joissa on 1 ja 5 esitäytettyä ruiskua (neulansuojalla ja ilman neulansuojasta). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Lietuva
CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

България

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Тел. : +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Česká republika

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Danmark

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tlf.: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Tel: + 49 895589090

Eesti

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Ελλάδα

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Τηλ: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

España

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

France

ARROW GENERIQUES
Tél: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Ireland

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Ísland

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Sími: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel.: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Malta

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Nederland

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

Norge

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tlf: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Österreich

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Polska

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

Portugal

Generis Farmaceutica S. A
Tel: +351 21 4967120

România

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Slovenija

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Slovenská republika

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Suomi/Finland

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Puh/Tel: +00356 99991443
Jfarrugia@aurobindo.com

Κύπρος

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited

Τηλ: +00356 99991443

Jfarrugia@aurobindo.com

Sverige

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited

Tel: +00356 99991443

Jfarrugia@aurobindo.com

Latvija

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited

Tel: +00356 99991443

Jfarrugia@aurobindo.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

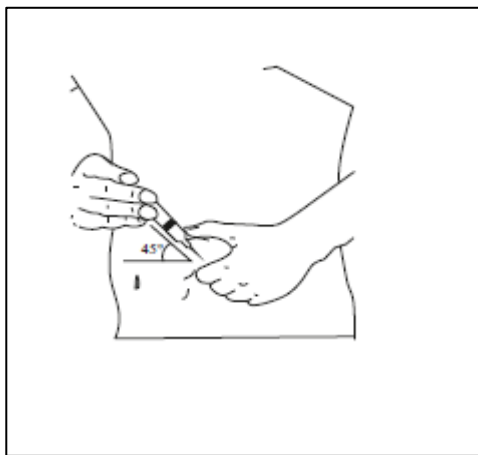
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

**Tietoa potilaan itsensä antamaa pistosta varten**

Tässä osiossa on tietoa siitä, miten annat Zefylti-pistoksen itsellesi. **On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltäsi tai hoitajalta.** Zefylti-ruiskussa on neulanpistosuoja, ja lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle, miten sitä käytetään. Jos et ole varma pistoksen antamisesta tai sinulla on kysyttävää, pyydä apua lääkäriltä tai hoitajalta.

1. Pese kädet.
2. Poista ruisku pakkauksesta ja poista injektioneulan kärjessä oleva suojakorkki. Ruiskun varteen on merkitty mitta-asteikko, jonka avulla voit tarvittaessa ottaa osittaisen annoksen. Yksi mitta-asteikon väli vastaa 0,025 millilitraa liuosta. Jos on tarpeen käyttää ruiskua osittaiseen annokseen, poista ylimääräinen liuos ennen pistosta.
3. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) esitetytyn ruiskun etiketistä. Älä käytä, jos etiketissä näkyvän kuukauden viimeinen päivä on mennyt.
4. Tarkista Zefyltin ulkonäkö. Liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä. Jos liuoksessa on värinmuutoksia, sameutta tai hiukkasia, et saa käyttää sitä.
5. Puhdista pistospaikan iho desinfiointipyyhkeellä.
6. Muodosta ihopoimu nipistämällä ihoa peukalon ja etusormen välissä.
7. Työnnä neula ihopoimuun nopealla, lujalla liikkeellä.



8. Pidä ihosi puristuksissa ja paina määntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä määntää voi enää painaa. Älä vapauta määntään kohdistuvaa painetta.
9. Kun olet pistänyt nesteen, poista ruisku iholtasi painaen edelleen määntää ja päästä sitten irti ihostasi.
10. Vapauta määntä. Neulanpistosuoja siirtyy nopeasti peittämään neulan kärjen.
11. Hävitä käyttämätön lääkevalmiste tai jäte. Käytä jokaista ruiskua vain yhteen pistokseen.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille

Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää. Tarkasta ruisku ennen käyttöä ja käytä vain, jos se on ehjä eikä siinä ole halkeamia tai mitään rikkoutumisen merkkejä, neulansuojus on ehjä ja oikein kiinnitetty ja neula ei ole esillä/vääntynyt.

Tahaton pakkaselle altistuminen ei vaikuta haitallisesti Zefyltin stabiiliuteen.

Zefylti-ruiskut on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Laimennus ennen antoa (valinnainen)

Zefylti voidaan tarvittaessa laimentaa 5-prosenttisella (50 mg/mL) glukoosi-liuoksella. Zefyliä ei saa laimentaa natriumkloridiliuoksilla.

Lopullisen laimennoksen pitoisuuden suositellaan aina olevan vähintään 0,2 MU/mL (2 mikrog/mL).

Potilaille, joita hoidetaan filgrastiimilla, jonka liuos on laimeampaa kuin 1,5 MU/mL (15 mikrog/mL), liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/mL.

Esimerkiksi: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 mL ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MU (300 mikrog), tulee 20-prosenttista (200 mg/mL) ihmisen albumiini-infuusionestettä (Ph.Eur.) lisätä 0,2 mL.

Kun filgrastiimia laimennetaan 5-prosenttisella (50 mg/mL) glukoosi-infuusioliuoksella, se on yhteensopiva lasin ja polypropeenin kanssa.

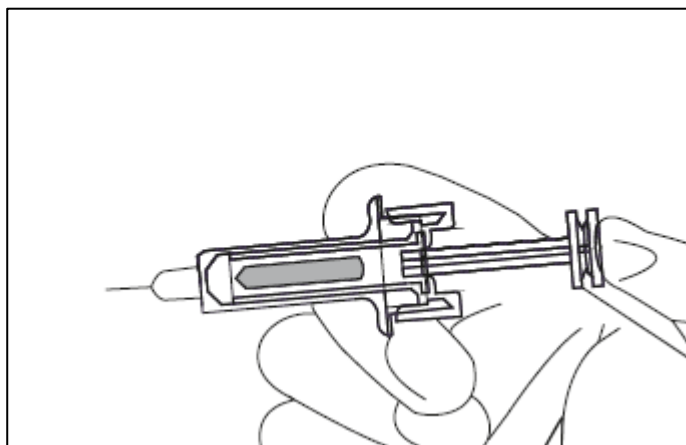
Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2°C–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän

vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2°C–8°C:n lämpötilassa, ellei valmisteiden laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

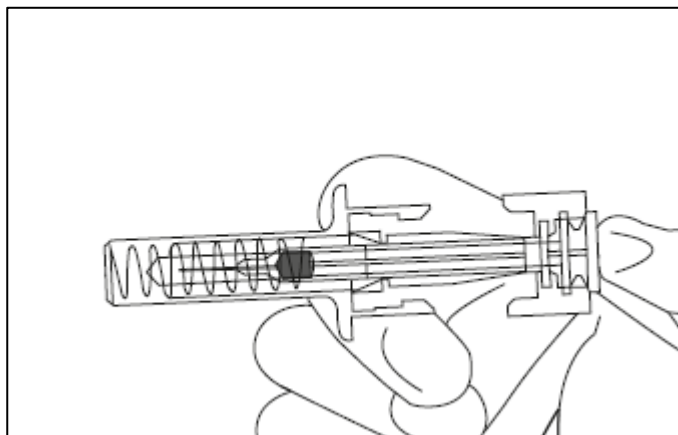
Passiivisen UltraSafe-neulanpistosuojan käyttö

Esitäytetyssä ruiskussa on passiivinen UltraSafe-neulanpistosuoja, joka estää neulanpistovahinkoja. Kun käsittelet esitäytettyä ruiskua, pidä kädet neulan takana.

1. Suorita pistos edellä kuvatulla tavalla.
2. Paina mäntää tukien samalla sormia sormitukeen, kunnes koko annos on annettu. Passiivinen neulanpistosuoja EI aktivoidu, ennen kuin KOKO annos on annettu.



3. Irrota ruisku iholtasi, vapauta sitten mäntä ja anna neulan liikkua ylöspäin, kunnes koko neula on suojattu ja lukittu paikoilleen.



Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.