

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zefylti 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki

Zefylti 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zefylti 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 60 milijuna jedinica (engl. *million units*, MU) (što odgovara 600 mikrograma [μ g]) filgrastima*.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 MU (što odgovara 300 μ g) filgrastima u 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 96 milijuna jedinica (MU) (što odgovara 960 mikrograma [μ g]) filgrastima*.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 MU (što odgovara 480 μ g) filgrastima u 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*Filgrastim (rekombinantni metionilirani ljudski faktor stimulacije rasta kolonije granulocita) je proizveden u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 0,04 mg polisorbata 80 (E433) i 50 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Prozirna, bezbojna ili blago žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zefylti je indiciran za skraćivanje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u bolesnika koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom zbog zloćudne bolesti (uz iznimku kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) i za skraćivanje trajanja neutropenije u bolesnika koji primaju mijeloablativnu terapiju prije transplantacije koštane srži u kojih se smatra da postoji povećani rizik od produljenog trajanja teške neutropenije.

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Zefylti slične su u odraslih i u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju.

Zefylti je indiciran i za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi (engl. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U bolesnika, djece i odraslih, s teškom kongenitalnom cikličkom ili idiopatskom neutropenijom i

apsolutnim brojem neutrofila (ABN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, kao i s teškim ili rekurentnim infekcijama u anamnezi, dugotrajna primjena lijeka Zefylti indicirana je za povećanje broja neutrofila i za smanjenje incidencije i trajanja događaja povezanih s infekcijama.

Zefylti je indiciran za liječenje perzistentne neutropenije (ABN $1 \times 10^9/l$ ili manji) u bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom kako bi se smanjio rizik od bakterijskih infekcija, kada druge mogućnosti liječenja neutropenije nisu prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapija filgrastimom se smije davati samo u suradnji s onkološkim centrom s iskustvom u liječenju faktorom stimulacije rasta kolonije granulocita (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) i hematologiji a koji raspolažu potrebnim dijagnostičkim mogućnostima. Postupke mobilizacije i afereze treba provoditi u suradnji s onkološko-hematološkim centrom s prihvatljivim iskustvom u tom području i u kojem se na ispravan način mogu pratiti hematopoetske progenitorske stanice.

Utvrđena citotoksična kemoterapija

Doziranje

Preporučena doza filgrastima je 0,5 MU (5 μg)/kg/dan. Prva doza filgrastima smije se dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima primjenjivala se supkutana doza od 230 $\mu g/m^2$ /dan (4 do 8,4 $\mu g/kg$ /dan).

Filgrastim treba nastaviti svakodnevno primjenjivati sve dok ne prođe očekivano smanjenje broja neutrofila na najnižu vrijednost i dok se njihov broj ne normalizira. Nakon utvrđene kemoterapije za solidne tumore, limfome i limfocitne leukemije, očekivano trajanje liječenja potrebno da se ispune navedeni kriteriji iznositi će do 14 dana. Nakon indukcijske i konsolidacijske faze liječenja akutne mijeloidne leukemije, liječenje može trajati i znatno dulje (do 38 dana), ovisno o vrsti, dozi i rasporedu primijenjene citotoksične kemoterapije.

U bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, 1 do 2 dana nakon početka primjene filgrastima obično nastupi prolazni porast broja neutrofila. Međutim, da bi se održao terapijski odgovor, primjena filgrastima ne smije se prekinuti prije nego što prođe očekivano smanjenje broja neutrofila na najnižu vrijednost i dok se broj neutrofila ne normalizira. Ne preporučuje se prerana obustava primjene filgrastima, tj. obustava prije očekivanog smanjenja broja neutrofila na najnižu vrijednost.

Način primjene

Filgrastim se može svakodnevno davati kao supkutana injekcija ili kao intravenska infuzija razrijeđena u 5%-tnoj otopini glukoze u trajanju od 30 minuta (vidjeti dio 6.6). U većini slučajeva prednost se daje supkutanom putu primjene. Postoje dokazi iz ispitivanja primjene jednokratne doze prema kojima intravenska primjena doze može skratiti trajanje učinka lijeka. Klinički značaj ovog nalaza za primjenu višekratnih doza nije jasan. Odabir puta primjene lijeka mora ovisiti o kliničkoj situaciji svakog bolesnika pojedinačno.

U bolesnika liječenih mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Doziranje

Preporučena početna doza filgrastima je 1 MU (10 μg)/kg/dan. Prvu dozu lijeka Zefylti treba dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i najmanje 24 sata nakon infuzije koštane srži.

Nakon što prođe smanjenje broja neutrofila na najnižu vrijednost, dnevnu dozu filgrastima treba titrirati prema odgovoru neutrofila kako slijedi:

Tablica 1: dnevna doza filgrastima protiv odgovora neutrofila

Broj neutrofila	Prilagođavanje doze lijeka Zefylti
> 1 x 10 ⁹ /l tijekom 3 uzastopna dana	Smanjiti na 0,5 MU (5 µg)/kg/dan
Potom, ako ABN ostane > 1 x 10 ⁹ /l tijekom još 3 uzastopna dana	Obustaviti primjenu filgrastima
Ako se ABN smanji na < 1 x 10 ⁹ /l tijekom razdoblja liječenja, dozu lijeka Zefylti treba ponovno povećavati u skladu s gore opisanim koracima.	
ABN = apsolutni broj neutrofila	

Način primjene

Filgrastim se može davati kao 30-minutna ili 24-satna intravenska infuzija ili kao kontinuirana 24-satna supkutana infuzija. Zefylti treba razrijediti u 20 ml 5%-tne otopine glukoze (vidjeti dio 6.6).

Za mobilizaciju PBPC-ova u bolesnika koji primaju mijelosupresivnu ili mijeloablativnu terapiju nakon koje slijedi transplantacija autolognih PBPC-ova.

Doziranje

Kada se daje sam, preporučena doza filgrastima za mobilizaciju PBPC-ova je 1 MU (10 µg)/kg/dan tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Vrijeme leukafereze: obično su dovoljne jedna ili dvije leukafereze 5. i 6. dana. U drugim okolnostima možda će biti potrebna dodatna leukafereza. Primjenu filgrastima treba nastaviti do zadnje leukafereze.

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju PBPC-ova nakon mijelosupresivne kemoterapije je 0,5 MU (5 µg)/kg/dan od prvog dana nakon završetka kemoterapije do prolaska očekivanog smanjenja broja neutrofila na najnižu vrijednost i do normalizacije njihova broja. Leukaferezu treba obavljati tijekom razdoblja u kojem ABN poraste od < 0,5 x 10⁹/l do > 5 x 10⁹/l. U bolesnika koji nisu primili ekstenzivnu kemoterapiju, često je dovoljna jedna leukafereza. U drugim se okolnostima preporučuju dodatne leukafereze.

Način primjene

Filgrastim za mobilizaciju PBPC-ova kada se koristi sam:

Filgrastim se može davati kao kontinuirana 24-satna supkutana infuzija ili supkutanom injekcijom. Za infuzije filgrastim treba razrijediti u 20 ml 5%-tne otopine glukoze (vidjeti dio 6.6).

Filgrastim za mobilizaciju PBPC-ova nakon mijelosupresivne kemoterapije:

Filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

Za mobilizaciju PBPC-ova u zdravih darivatelja prije transplantacije alogernih PBPC-ova

Doziranje

Za mobilizaciju PBPC-ova u zdravih darivatelja, filgrastim treba davati u dozi od 1 MU (10 µg)/kg/dan tijekom 4 do 5 uzastopnih dana. Leukaferezu treba početi 5. dan i nastaviti do 6. dana, bude li potrebno da se prikupi 4 x 10⁶ CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Način primjene

Filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom (engl. *severe chronic neutropenia*, SCN)

Doziranje

Kongenitalna neutropenija: preporučena početna doza je 1,2 MU (12 µg)/kg/dan, kao jednokratna doza ili podijeljena u više doza.

Idiopatska ili ciklička neutropenija: preporučena početna doza je 0,5 MU (5 µg)/kg/dan, kao jednokratna doza ili podijeljena u više doza.

Prilagođavanje doze: filgrastim treba svakodnevno primjenjivati supkutanom injekcijom, sve dok broj neutrofila ne dosegne $1,5 \times 10^9/l$ i dok se ne bude održavao na toj ili višoj vrijednosti. Nakon što se postigne odgovor, treba odrediti minimalnu učinkovitu dozu za održavanje te razine neutrofila. Za održavanje primjerenog broja neutrofila nužna je dugotrajna primjena lijeka. Nakon jednog do dva tjedna liječenja, početna se doza može udvostručiti ili pak prepoloviti, ovisno o odgovoru bolesnika. Potom se doza može individualno prilagođavati svakih 1 do 2 tjedna kako bi se broj neutrofila održavao na vrijednostima između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. U bolesnika s teškim infekcijama može se razmotriti raspored s bržim povećanjem doze. U kliničkim je ispitivanjima 97 % bolesnika koji su odgovorili na terapiju imalo potpuni odgovor postignut pri dozama $\leq 24 \mu\text{g/kg/dan}$. Dugoročna sigurnost primjene doza filgrastima većih od $24 \mu\text{g/kg/dan}$ u bolesnika s SCN-om nije ustanovljena.

Način primjene

Kongenitalna, idiopatska ili ciklička neutropenija: filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

U bolesnika s HIV infekcijom

Doziranje

Za oporavak od neutropenije:

Preporučena početna doza filgrastima je 0,1 MU (1 µg)/kg/dan i može se titrirati do najviše 0,4 MU (4 µg)/kg/dan, do postizanja normalnog broja neutrofila koji se može održavati ($\text{ABN} > 2 \times 10^9/l$). U kliničkim je ispitivanjima više od 90 % ispitanika odgovorilo na te doze, a medijan vremena potrebnog za oporavak od neutropenije iznosio je 2 dana.

U malog broja bolesnika ($< 10 \%$) su za oporavak od neutropenije bile nužne doze do 1 MU (10 µg)/kg/dan.

Za održavanje normalnog broja neutrofila:

Nakon što se postigne oporavak od neutropenije, potrebno je odrediti minimalnu učinkovitu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se prilagođavanje početne doze na 30 MU (300 µg)/dan svaki drugi dan. Možda će biti potrebno daljnje prilagođavanje doze kako bi se broj neutrofila održao na vrijednostima $> 2 \times 10^9/l$, što se određuje na temelju ABN-a u bolesnika. U kliničkim je ispitivanjima za održavanje ABN-a na vrijednostima $> 2 \times 10^9/l$ bila potrebna doza od 30 MU (300 µg)/dan tijekom 1 do 7 dana na tjedan, a medijan učestalosti doziranja iznosio je 3 dana na tjedan. Možda će biti potrebna dugotrajna primjena kako bi se ABN održao na vrijednostima $> 2 \times 10^9/l$.

Način primjene

Oporavak od neutropenije ili održavanje normalnog broja neutrofila: filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

Stariji bolesnici

U klinička ispitivanja filgrastima bio je uključen i mali broj starijih bolesnika, no nisu provedena posebna ispitivanja u toj skupini te se ne mogu dati specifične preporuke o doziranju.

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pokazuju da je farmakokinetički i farmakodinamički profil filgrastima sličan onome u zdravih osoba. Nije potrebno prilagođavanje doze u tih bolesnika.

Pedijatrijska primjena u bolesnika s SCN-om i oboljelih od raka

Šezdeset pet posto bolesnika uključenih u program ispitivanja SCN-a bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost liječenja bila je jasna u toj dobnoj skupini, uključujući i većinu bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. Nije bilo razlika u profilu sigurnosti primjene u odnosu na bolesnike liječene zbog SCN-a.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima slične u odraslih i djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju.

Preporuke o doziranju u pedijatrijskih bolesnika jednake su onima za odrasle koji primaju mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Posebna upozorenja i mjere opreza u svim indikacijama

Preosjetljivost

U bolesnika liječenih filgrastimom prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, koji se mogu javiti na početku liječenja ili kasnije tijekom liječenja. Liječenje filgrastimom mora se trajno prekinuti u bolesnika s klinički značajnom preosjetljivošću. Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s preosjetljivošću na filgrastim ili pegfilgrastim u anamnezi.

Plućne nuspojave

Nakon primjene G-CSF-a prijavljene su plućne nuspojave, osobito intersticijska bolest pluća. Bolesnici koji su nedavno imali plućne infiltrate ili pneumoniju mogu biti izloženi većem riziku. Pojava plućnih znakova, poput kašlja, vrućice i dispneje, zajedno s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća, mogu biti preliminarni znakovi akutnog respiratornog distres sindroma (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Primjenu filgrastima treba obustaviti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis je prijavljen u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. Općenito su se događaji glomerulonefritisa povukli nakon smanjenja doze ili prekida primjene filgrastima ili

pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje rezultata analize urina.

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može biti opasan po život ako se ne počne liječiti na vrijeme, prijavljen je nakon primjene G-CSF-a, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija. Bolesnike koji razviju simptome sindroma povećane propusnosti kapilara treba pažljivo nadzirati i primijeniti im standardno simptomatsko liječenje, koje može uključivati potrebu za intenzivnom skrbi (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene filgrastima u bolesnika i zdravih darivatelja prijavljeni su većinom asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene. Neki slučajevi rupture slezene imali su smrtni ishod. Stoga je potrebno pažljivo pratiti veličinu slezene (npr. kliničkim pregledom, ultrazvukom). Dijagnozu rupture slezene treba uzeti u obzir u darivatelja i/ili bolesnika koji su prijavili bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili bol na vrhu ramena. Pokazalo se da se povećanje slezene usporava ili zaustavlja smanjenjem doze filgrastima u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, a u 3 % bolesnika bila je potrebna splenektomija.

Rast zloćudnih stanica

Faktor stimulacije rasta kolonije granulocita može poticati rast mijeloidnih stanica *in vitro*, a mogući su slični učinci na neke nemijeloidne stanice *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili kronična mijeloična leukemija

Sigurnost i djelotvornost filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom ili s kroničnom mijeloičnom leukemijom nisu ustanovljene. Filgrastim nije indiciran za primjenu u tim stanjima. Osobito je nužan oprez pri dijagnostičkom razlučivanju blastične transformacije kronične mijeloične leukemije od akutne mijeloične leukemije.

Akutna mijeloična leukemija (AML)

Budući da su podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa sekundarnim AML-om ograničeni, filgrastim treba davati oprezno. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML-om u dobi od < 55 godina s povoljnim citogenetskim nalazom (t(8;21), t(15;17), i inv(16)) nisu ustanovljene.

Trombocitopenija

Trombocitopenija je prijavljena u bolesnika koji su primali filgrastim. Treba pažljivo nadzirati broj trombocita, osobito tijekom prvih tjedana primjene filgrastima. U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji razviju trombocitopeniju (broj trombocita < 100 x 10⁹/l) potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ili smanjenje doze filgrastima.

Leukocitoza

Broj leukocita od 100 x 10⁹/l ili veći uočen je u manje od 5 % bolesnika oboljelih od raka koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MU/kg/dan (3 µg/kg/dan). Nisu bili prijavljeni neželjeni učinci koji bi se mogli izravno pripisati leukocitozi tog stupnja. Međutim, sa stajališta mogućih rizika povezanih s teškom leukocitozom, pri liječenju filgrastimom treba redovito, u određenim vremenskim razmacima, provjeravati broj leukocita. Ako broj leukocita nakon očekivanih najnižih vrijednosti prelazi 50 x 10⁹/l, primjenu filgrastima treba odmah obustaviti. Kod primjene radi mobilizacije PBPC-ova, filgrastim treba obustaviti ili njegovu dozu smanjiti ako broj leukocita dosegne vrijednost > 70 x 10⁹/l.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost za razvoj imunogenosti. Stopa stvaranja protutijela protiv filgrastima uglavnom je niska. Vezujuća protutijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, ali do sada nisu bila povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran snimanjem CT-om i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a (vidjeti također dio 4.8).

Posebna upozorenja i mjere opreza povezane s komorbiditetima

Posebne mjere opreza kod nasljednog obilježja srpastih stanica i bolesti srpastih stanica

Pri primjeni filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili bolešću srpastih stanica prijavljene su krize srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnici trebaju s oprezom propisivati filgrastim u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili bolešću srpastih stanica.

Osteoporoza

Praćenje gustoće kostiju može biti indicirano u bolesnika s osteoporozom kao podležećom bolešću kostiju, koji primaju kontinuiranu terapiju filgrastimom dulje od 6 mjeseci.

Posebne mjere opreza u bolesnika oboljelih od raka

Filgrastim se ne smije primijenjivati za povećanje doze citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režima doziranja.

Rizici povezani s povećanim dozama kemoterapije

Potreban je poseban oprez pri liječenju bolesnika visokodoznom kemoterapijom jer se nije pokazalo da to poboljšava ishod tumorske bolesti, a povećane doze kemoterapeutika mogu dovesti do povećanih toksičnosti, uključujući srčane, plućne, neurološke i dermatološke učinke (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za određeni kemoterapeutik koji se koristi).

Učinak kemoterapije na eritrocite i trombocite

Liječenje samo filgrastimom ne sprječava pojavu trombocitopenije i anemije uzrokovane mijelosupresivnom kemoterapijom. Zbog mogućnosti da se primijene više doze kemoterapije (npr. pune doze prema propisanoj shemi), bolesnik može biti izložen većem riziku od trombocitopenije i anemije. Preporučuju se redovite kontrole broja trombocita i hematokrita. Nužan je poseban oprez pri primjeni jednog ili kombinacije kemoterapeutika za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Pokazalo se da primjena PBPC-ova mobiliziranih filgrastimom smanjuje dubinu i skraćuje trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresivne ili mijeloablativne kemoterapije.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća

U opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet, mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) bili su povezani s primjenom pegfilgrastima, drugog G-CSF lijeka, zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća. Nije uočena slična povezanost između filgrastima i MDS-a/AML-a. Bez obzira na to, bolesnike s rakom dojke i bolesnike s rakom pluća treba pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma MDS-a/AML-a.

Druge posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem mijeloidnih progenitorskih stanica nisu ispitivani. Filgrastim djeluje prvenstveno na prekursore neutrofila, povećavajući tako broj neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem prekursora neutrofila, odgovor u smislu povećanja broja neutrofila može biti slabiji (npr. u onih liječenih ekstenzivnom radioterapijom ili kemoterapijom, te onih s tumorom infiltriranim u koštano srži).

Krvožilni poremećaji, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine prijavljeni su povremeno u bolesnika koji se podvrgavaju visokoj dozi kemoterapije prije transplantacije.

Prijavljeni su slučajevi bolesti presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) te smrtni ishodi u bolesnika koji su nakon alogene transplantacije koštane srži dobivali G-CSF (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pojačana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorom rasta povezana je s prolaznim abnormalnim nalazima slikovnih pretraga kostiju. To se mora uzeti u obzir prilikom tumačenja rezultata slikovnih pretraga kostiju.

Posebne mjere opreza u bolesnika koji su podvrgnuti mobilizaciji PBPC-ova

Mobilizacija

Nije provedena prospektivna, randomizirana usporedba dviju preporučenih metoda mobilizacije (filgrastim sam ili u kombinaciji s mijelosupresivnom kemoterapijom) u istoj populaciji bolesnika. Stupanj različitosti između pojedinih bolesnika i laboratorijskih metoda određivanja CD34⁺ stanica pokazuje da je izravna usporedba između metoda teška. Stoga je teško i preporučiti optimalnu metodu. Pri izboru metode mobilizacije treba uzeti u obzir ciljeve liječenja za svakog bolesnika pojedinačno.

Prethodna izloženost citotoksičnim lijekovima

U bolesnika koji su prethodno bili podvrgnuti opsežnoj mijelosupresivnoj terapiji, mobilizacija PBPC-ova možda neće biti dovoljna za postizanje minimalnog prinosa ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg) ili da se u jednakom stupnju ubrza oporavak broja trombocita.

Neki citotoksični lijekovi osobito su toksični za hematopoetske progenitorske stanice i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Lijekovi poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatina, ako se primjenjuju tijekom duljeg vremenskog razdoblja prije pokušaja mobilizacije progenitorskih stanica, mogu smanjiti prinos progenitorskih stanica. No pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatina ili BCNU zajedno s filgrastimom učinkovita u mobilizaciji progenitorskih stanica. Kad se planira transplantacija PBPC-ova, preporučuje se planirati postupak mobilizacije matičnih stanica rano u tijeku liječenja bolesnika. U tih bolesnika osobito pozornost treba posvetiti broju mobiliziranih progenitorskih stanica prije primjene visokodoze kemoterapije. Ako prinos nije zadovoljavajući prema gore navedenim mjerilima, treba razmotriti zamjenske oblike liječenja za koje nije nužna potpora progenitorskim stanicama.

Procjena prinosa progenitorskih stanica

Kod procjene broja progenitorskih stanica prikupljenih u bolesnika liječenih filgrastimom, posebnu pozornost treba posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati analize broja CD34⁺ stanica pomoću protočne citometrije se razlikuju ovisno o preciznosti korištene metodologije te stoga preporuke o broju stanica temeljene na ispitivanju u drugim laboratorijima treba tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa broja CD34⁺ stanica vraćenih infuzijom i brzine oporavka broja trombocita nakon visokodozne kemoterapije pokazuje složen, ali kontinuiran odnos.

Preporuka o minimalnim prinosima od $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg temelji se na dosad objavljenim

iskustvima u postizanju primjerene hematološke rekonstitucije. Čini se da su prinosi veći od ovog povezani s bržim oporavkom, a manji sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih darivatelja koji su podvrgnuti mobilizaciji PBPC-ova

Zdravi darivatelji nemaju izravne kliničke koristi od mobilizacije PBPC-ova, stoga taj postupak treba razmatrati samo u svrhu alogenog presađivanja matičnih stanica.

Mobilizaciju PBPC-ova treba razmatrati samo u darivatelja koji zadovoljavaju uobičajene kliničke i laboratorijske kriterije prikladnosti za darivanje matičnih stanica. Osobitu pozornost treba posvetiti hematološkim vrijednostima i infektivnoj bolesti.

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u zdravih darivatelja mlađih od 16 i starijih od 60 godina nisu ispitane.

Prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima i leukaferaze zabilježena je u 35 % ispitanika. Među njima su prijavljena dva slučaja s trombocitima $< 50 \times 10^9/l$, što je pripisano postupku leukaferaze.

Ako je potrebno provesti više od jedne leukaferaze, posebnu pozornost treba obratiti darivateljima s trombocitima $< 100 \times 10^9/l$ prije leukaferaze; aferezu općenito ne treba provoditi ako su trombociti $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferaza se ne smije provoditi u darivatelja koji primaju antikoagulanse, kao ni u onih s poznatim poremećajima hemostaze.

Darivatelje koji primaju G-CSF radi mobilizacije PBPC-ova treba nadzirati sve dok se hematološki pokazatelji ne vrate na normalne vrijednosti.

Posebne mjere opreza u primatelja alogenih PBPC-ova mobiliziranih filgrastimom

Trenutni podaci pokazuju da imunosne interakcije između presatka alogenih PBPC-ova i primatelja mogu biti povezane s većim rizikom od akutnog i kroničnog GvHD-a u usporedbi s transplantacijom koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika s SCN-om

Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom kongenitalnom neutropenijom u kojih se razvila leukemija ili u kojih postoji dokaz razvoja leukemije.

Broj krvnih stanica

Javljaju se i druge promjene u krvi, uključujući anemiju i prolazna povećanja broja mijeloidnih progenitorskih stanica, zbog čega treba pažljivo nadzirati broj stanica.

Pretvorba u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Poseban oprez potreban je kod dijagnosticiranja SCN-a kako bi ih se razlikovalo od drugih hematopoetskih poremećaja poput aplastične anemije, mijelodisplazije i mijeloidne leukemije. Prije početka primjene lijeka treba napraviti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, odrediti broj trombocita, evaluirati morfologiju koštane srži i obaviti kariotipizaciju.

U kliničkim ispitivanjima bolesnika sa SCN-om koji su primali filgrastim, zabilježena je niska učestalost (oko 3 %) mijelodisplastičnih sindroma (MDS) ili leukemije. To je uočeno samo u bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. MDS i leukemija su prirodne komplikacije bolesti i njihova povezanost s primjenom filgrastima nije jasna. U podskupini od približno 12 % bolesnika s urednim citogenetskim nalazom prije početka primjene lijeka kasnije su, pri rutinskim ponavljanim pregledima,

nađene abnormalnosti, uključujući monosomiju 7. Za sada nije jasno može li dugotrajna primjena u bolesnika sa SCN-om stvoriti predispoziciju za citogenetske poremećaje, MDS ili leukemijsku pretvorbu. Preporučuje se obavljati morfološke i citogenetske pretrage koštane srži u bolesnika u pravilnim vremenskim razmacima (približno svakih 12 mjeseci).

Druge posebne mjere opreza

Potrebno je isključiti uzroke prolazne neutropenije, poput virusnih infekcija.

U malog broja bolesnika javila se proteinurija, a hematurija je bila česta. Te događaje treba nadzirati redovitim pretragama urina.

Sigurnost i djelotvornost primjene u novorođenčadi i bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ustanovljene.

Posebne mjere opreza u bolesnika s HIV infekcijom

Broj krvnih stanica

Potrebno je pažljivo pratiti apsolutni broj neutrofila (ABN), naročito u prvih nekoliko tjedana terapije filgrastimom. U nekih bolesnika odgovor na početnu dozu filgrastima može nastupiti vrlo brzo i uz znatno povećanje broja neutrofila. Preporučuje se svakodnevno mjeriti ABN tijekom prva 2 do 3 dana primjene filgrastima. Nakon toga se preporučuje mjeriti ABN najmanje dvaput tjedno tijekom prva dva tjedna, a potom jedanput tjedno ili jedanput svaka dva tjedna tijekom terapije održavanja. Tijekom intermitentnog doziranja filgrastima u dozi od 30 MU (300 µg)/dan u bolesnika mogu tijekom vremena mogu postojati velike fluktuacije ABN-a. Da bi se u bolesnika odredila najniža vrijednost ABN-a, preporučuje se uzimati uzorke krvi za određivanje ABN-a neposredno prije svake predviđene primjene filgrastima.

Rizik povezan s povećanim dozama mijelosupresivnih lijekova

Liječenje samo filgrastimom ne sprječava pojavu trombocitopenije i anemije uzrokovane mijelosupresivnim lijekovima. Kao rezultat mogućnosti da se uz liječenje filgrastimom prime više doze ili veći broj tih lijekova, bolesnik može biti izložen većem riziku od trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito praćenje krvne slike (vidjeti gore).

Infekcije i zloćudne bolesti koje uzrokuju mijelosupresiju

Neutropenija može biti i posljedica infiltracije koštane srži uzročnicima oportunističkih infekcija poput *Mycobacterium avium* kompleksa ili zloćudnim bolestima poput limfoma. U bolesnika u kojih se potvrdi da su infekcije ili zloćudna bolest infiltrirale koštanu srž treba razmotriti primjenu odgovarajuće terapije za liječenje podležće bolesti uz primjenu filgrastima zbog liječenja neutropenije. Učinci filgrastima na neutropeniju uzrokovanu infiltracijom koštane srži infekcijom ili zloćudnom bolešću nisu dobro utvrđeni.

Pomoćne tvari

Sorbitol (E420)

Zefyli sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat 80 (E433)

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima primijenjenog istoga dana kada i mijelosupresivna citotoksična kemoterapija nisu u potpunosti utvrđene. S obzirom na osjetljivost brzodijelećih mijeloidnih stanica na mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju, primjena filgrastima ne preporučuje se 24 sata prije niti 24 sata nakon kemoterapije. Preliminarni podaci u malog broja bolesnika koji su istodobno primali filgrastim i 5-fluorouracil upućuju na to da se težina neutropenije može povećati.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima nisu još ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Budući da litij pospješuje otpuštanje neutrofila, mogao bi pojačati djelovanje filgrastima. Premda ta interakcija nije formalno ispitivana, nema dokaza da je štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni filgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Uočena je povećana incidencija gubitka embrija u kunića pri izloženosti višestruko većoj od kliničke izloženosti te u prisutnosti toksičnosti u majke (vidjeti dio 5.3). U literaturi su zabilježeni slučajevi kod kojih se pokazalo da filgrastim prolazi kroz posteljicu u trudnica.

Ne preporučuje se koristiti filgrastim tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se filgrastim/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja filgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Filgrastim nije utjecao na reproduktivnu sposobnost ili plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Filgrastim može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene filgrastima može se javiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu pojaviti tijekom liječenja filgrastimom uključuju: anafilaktičku reakciju, ozbiljne štetne plućne događaje (uključujući intersticijsku pneumoniju i ARDS), sindrom povećane propusnosti kapilara, tešku splenomegaliju / rupturu slezene, pretvorbu u mijelodisplastični sindrom ili leukemiju u bolesnika sa SCN-om, GvHD u bolesnika podvrgnutih alogenoj transplantaciji koštane srži ili transplantaciji progenitorskih stanica iz periferne krvi te krizu srpastih stanica u bolesnika s bolešću srpastih stanica.

Najčešće zabilježene nuspojave su pireksija, mišićno-koštana bol (koja uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u ekstremitetima, mišićno-koštanu bol, mišićno-koštanu bol u prsnom košu, bol u vratu), anemija, povraćanje i mučnina. Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika oboljelih od raka mišićno-koštana bol bila je blaga ili umjerena u 10 % bolesnika, a teška u 3 % bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Podaci u tablici u nastavku opisuju nuspojave prijavljene iz kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Infekcije i infestacije		Sepsa Bronhitis Infekcija gornjeg dijela dišnog sustava Infekcija mokraćnog sustava		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocito- penija Anemija ^c	Splenomegalija ^a Snižene vrijednosti hemoglobina ^c	Leukocitoza ^a	Ruptura slezene ^a Anemija srpastih stanica s krizom Ekstramedularna hematopoeza
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost Preosjetljivost na liječ ^a Bolest presatka protiv primatelja ^b	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen apetit ^c Povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi	Hiperuricemija Povišena razina mokraćne kiseline u krvi	Snižena razina glukoze u krvi Pseudogiht ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) Poremećaji volumena tekućine
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ^a	Omaglica Hipoestezija Parestezija		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija Hipotenzija	Venookluzivna bolest ^d	Sindrom povećane propusnosti kapilara ^a Aortitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Hemoptiza Dispneja Kašalj ^a Orofaringealna bol ^{a, c} Epistaksa	Akutni respiratorni distres sindrom ^a Respiratorno zatajenje Plućni edem ^a Plućno krvarenje Intersticijska bolest pluća ^a Infiltracija pluća ^a Hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	Proljev ^{a, c} Povraćanje ^{a, c} Mučnina ^a	Bol u ustima Konstipacija ^c		
Poremećaji jetre i žuči		Hepatomegalija Povišena razina alkalne fosfataze u krvi	Povišena razina aspartat aminotransferaze Povišena razina gama glutamiltransferaze	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija ^a	Osip ^a Eritem	Makulopapularni osip	Kožni vaskulitis ^a Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatitoza)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićno-koštana bol ^c	Mišićni spazmi	Osteoporoza	Smanjena gustoća kostiju Egzacerbacija reumatoidnog artritisa
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija Hematurija	Proteinurija	Glomerulonefritis Odstupanja u rezultatima pretraga urina
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor ^a Upala sluznice ^a Pireksija	Bol u prsnom košu ^a Bol ^a Astenija ^a Malaksalost ^c Periferni edem ^c	Reakcija na mjestu injekcije	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		Reakcija na transfuziju ^c		

^a Vidjeti dio c („Opis odabranih nuspojava“)

^b Zabilježena su slučajevi GvHD-a i smrtnih ishoda u bolesnika nakon alogene transplantacije koštane srži (vidjeti dio c)

^c Uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgijsku, mialgijsku, bol u ekstremitetima, mišićno-koštanu bol, mišićno-koštanu bol u prsnom košu, bol u vratu

^d Slučajevi su uočeni nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji koštane srži ili mobilizaciji PBPC-ova

^e Štetni događaji s većom incidencijom u bolesnika liječenih filgrastimom nego u onih koji su primali placebo, te povezani s posljedicama podležeće zloćudne bolesti ili citotoksične kemoterapije

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju, koje su se javile na početku liječenja ili kasnije tijekom liječenja prijavljene su u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet. Općenito, takvi su slučajevi bili češći nakon intravenske primjene. U nekim slučajevima simptomi su se opet javljali pri ponovnom uvođenju lijeka (*rechallenge*), što ukazuje na uzročno-posljedičnu povezanost. Primjena filgrastima se mora trajno obustaviti u bolesnika koji razviju ozbiljnu alergijsku reakciju.

Plućni štetni događaji

U kliničkim ispitivanjima te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su plućni štetni događaji, uključujući intersticijsku bolest pluća, plućni edem i plućne infiltracije, u nekim slučajevima s posljedičnim respiratornim zatajenjem ili akutnim respiratornim distress sindromom (ARDS), koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene filgrastima prijavljeni su slučajevi splenomegalije i rupture slezene. Neki slučajevi rupture slezene imali su smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Prijavljeni su slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu faktora stimulacije rasta kolonije granulocita. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću, sepsom, bolesnika koji su uzimali kemoterapiju koja se sastoji od više lijekova ili u bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

Kožni vaskulitis

Kožni vaskulitis prijavljen je u bolesnika liječenih filgrastimom. Mehanizam pojave vaskulitisa u bolesnika koji su primali filgrastim nije poznat. Kod dugoročne primjene kožni vaskulitis prijavljen je u 2 % bolesnika sa SCN-om.

Leukocitoza

Leukocitoza (broj leukocita $> 50 \times 10^9/l$) uočena je u 41 % zdravih darivatelja, a prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) u 35 % darivatelja nakon primjene filgrastima i leukaferaze (vidjeti dio 4.4).

Sweetov sindrom

Slučajevi Sweetovog sindroma (akutne febrilne neutrofilne dermatoze) prijavljeni su u bolesnika liječenih filgrastimom.

Pseudogiht (pirofosfatna hondrokalciinoza)

U bolesnika s rakom liječenih filgrastimom prijavljen je pseudogiht (pirofosfatna hondrokalciinoza).

Bolest presatka protiv primatelja (GvHD)

U bolesnika koji su primali G-CSF nakon alogene transplantacije koštane srži prijavljeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika ukazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima slične u odraslih i djece koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, što upućuje na to da razlike u farmakokinetici filgrastima nisu povezane sa dobi. Jedini dosljedno prijavljeni štetni događaj bila je mišićno-koštana bol, što se ne razlikuje od iskustva u odrasle populacije. Podaci nisu dostatni za dodatnu procjenu primjene filgrastima u pedijatrijskih ispitanika.

Druge posebne populacije

Primjena u starijih bolesnika

Nisu zabilježene ukupne razlike u sigurnosti ili učinkovitosti u ispitanika starijih od 65 godina u usporedbi s mladim odraslim ispitanicima (> 18 godina starosti) koji su primali citotoksičnu kemoterapiju, a kliničko iskustvo nije utvrdilo razlike u odgovorima između starijih i mlađih odraslih bolesnika.

Za druge odobrene indikacije filgrastima podaci nisu dostatni za procjenu primjene filgrastima u starijih ispitanika.

Pedijatrijski bolesnici sa SCN-om

Slučajevi smanjene gustoće kostiju i osteoporoze zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji primaju kronično liječenje filgrastimom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu utvrđeni učinci predoziranja filgrastimom. Prekid primjene filgrastima obično dovodi do 50 %-tnog smanjenja broja cirkulirajućih neutrofila unutar 1 do 2 dana, uz povratak na normalne razine za 1 do 7 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, faktori stimulacije rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Zefylti je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira proizvodnju i otpuštanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Filgrastim koji sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim) uzrokuje izrazit porast broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata, uz neznatan porast broja monocita. U nekih bolesnika sa SCN-om filgrastim može inducirati i neznatan porast broja cirkulirajućih eozinofila i bazofila u odnosu na početne vrijednosti; neki od tih bolesnika mogu imati bazofiliju ili eozinofiliju i prije početka liječenja. Povišenja broja neutrofila ovisna su o dozi u rasponu preporučenih doza. Neutrofili nastali kao odgovor na filgrastim imaju normalnu ili poboljšanu funkciju kako je pokazano ispitivanjima kemotaktičke i fagocitne funkcije. Po završetku primjene filgrastima, broj cirkulirajućih neutrofila se smanji za 50 % unutar 1 do 2 dana, a na normalne razine se vrati unutar 1 do 7 dana.

Primjena filgrastima u bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju dovodi do značajnog smanjenja incidencije i težine te skraćenja trajanja neutropenije i febrilne neutropenije. Liječenje filgrastimom značajno skraćuje trajanje febrilne neutropenije, primjene antibiotika i hospitalizacije nakon indukcijske kemoterapije zbog akutne mijeloične leukemije ili nakon mijeloablativne terapije prije transplantacije koštane srži. Incidencija vrućice i dokumentiranih infekcija nije se smanjila niti u jednom od tih slučajeva. U bolesnika koji su primali mijeloablativnu terapiju prije transplantacije koštane srži nije se skratilo vrijeme trajanja vrućice.

Primjenom filgrastima, bilo samog ili nakon kemoterapije, mobiliziraju se hematopoetske progenitorske stanice u perifernu krv. Ovi autologni PBPC-ovi mogu se izdvojiti i dati infuzijom nakon visokodozne citotoksične kemoterapije, bilo umjesto transplantacije koštane srži, bilo zajedno s njom. Infuzijom PBPC-ova ubrzava se hematopoetski oporavak, skraćuje se trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i smanjuje potreba za transfuzijama trombocita.

U primatelja alogenih PBPC-ova mobiliziranih filgrastimom značajno brže nastupa hematološki oporavak, čime se, u usporedbi s alogenom transplantacijom koštane srži, značajno skraćuje vrijeme do oporavka trombocita bez primijenjene potpore.

Jedno retrospektivno europsko ispitivanje koja je procjenjivalo primjenu G-CSF nakon alogene transplantacije koštane srži u bolesnika koji boluju od akutne leukemije ukazalo je na povećan rizik od GvHD-a, smrtnosti povezane s liječenjem (engl. *treatment related mortality*, TRM) i smrtnosti kad se primjenjivao G-CSF. U drugom retrospektivnom međunarodnom ispitivanju u bolesnika s akutnom i kroničnom mijeloičnom leukemijom nije primijećen učinak na rizik od razvoja GvHD-a, TRM-a te smrtnosti općenito. Metaanaliza ispitivanja alogenih transplantacija, uključujući rezultate devet prospektivnih randomiziranih ispitivanja, osam retrospektivnih ispitivanja te jednog ispitivanja usporednih skupina (engl. *case-controlled study*) nije otkrila učinak na rizik od razvoja akutnog GvHD-a, kroničnog GvHD-a ili rane smrtnosti povezane s liječenjem.

Tablica 3: Relativni rizik (95 % CI) za GvHD i TRM nakon liječenja G-CSF-om nakon transplantacije koštane srži

<i>Relativni rizik (95 % CI) za GvHD i TRM nakon terapije G-CSF-om nakon transplantacijekoštane srži</i>					
<i>Publikacija</i>	<i>Razdoblje ispitivanja</i>	<i>N</i>	<i>Stupanj akutnog GvHD-a II-IV</i>	<i>Kronični GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986 – 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europsko retrospektivno ispitivanje (2004)	1992 – 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Međunarodno retrospektivno ispitivanje (2006)	1995 – 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnaliza uključuje ispitivanja koje se odnose na transplantaciju koštane srži tijekom tog razdoblja; neka ispitivanja koristila su GM-CSF (faktor rasta granulocitnih-makrofagnih kolonija)

^bAnaliza uključuje bolesnike koji su u tom razdoblju podvrgnuti transplantaciji koštane srži

Primjena filgrastima za mobilizaciju PBPC-ova kod zdravih darivatelja prije alogene transplantacije PBPC-ova

U zdravih darivatelja, doza od 10 µg/kg na dan koja se primjenjuje supkutano u razdoblju od 4 do 5 uzastopnih dana omogućuje prikupljanje $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja u većine darivatelja nakon dvije leukaferenze.

Primjena filgrastima u bolesnika, djece ili odraslih sa SCN-om (teškom kongenitalnom, cikličkom i idiopatskom neutropenijom) inducira održivi porast apsolutnog broja neutrofila u perifernoj krvi i smanjuje incidenciju infekcija te s njima povezanih događaja.

Primjenom filgrastima u bolesnika s HIV infekcijom održava se normalan broj neutrofila, čime se omogućava predviđeno doziranje antivirusnih lijekova. Nema dokaza da se u bolesnika s HIV-infekcijom, koji primaju filgrastim, pojačava replikacija HIV-a.

Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, G-CSF je pokazao *in vitro* stimulirajuća svojstva na ljudske endotelne stanice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pokazalo se da klirens filgrastima slijedi farmakokinetiku prvog reda i nakon supkutane i nakon intravenske primjene. Poluvijek eliminacije filgrastima iz seruma iznosi približno 3,5 sata, uz stopu klirensa od približno 0,6 ml/min/kg. Nema dokaza da kontinuirana infuzija filgrastima tijekom razdoblja do 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali od autologne transplantacije koštane srži dovodi do nakupljanja lijeka, a poluvijek eliminacije bio je usporediv. Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i koncentracije filgrastima u serumu, bez obzira primjenjuje li se intravenski ili supkutano. Nakon supkutane primjene preporučenih doza, koncentracije u serumu održavale su se iznad 10 ng/ml tijekom 8 do 16 sati. Volumen distribucije u krvi iznosi oko 150 ml/kg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Filgrastim je ispitivan u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza koja su trajala do godinu dana i koja su pokazala promjene koje se mogu pripisati očekivanim farmakološkim djelovanjima, uključujući povećanje broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju koštane srži, ekstramedularnu granulopoezu i povećanje slezene. Navedene promjene su se povukle nakon prekida liječenja.

Ispitivani su učinci filgrastima na prenatalni razvoj u štakora i kunića. Intravenska (80 µg/kg/dan) primjena filgrastima u kunića tijekom razdoblja organogeneze bila je toksična za majku, a zabilježen je i povećan broj spontanih pobačaja, gubitaka nakon implantacije te smanjenje srednje vrijednosti veličine legla i težine fetusa.

Na temelju prijavljenih podataka za drugi lijek koji sadrži filgrastim sličan referentnom lijeku, uočeni su usporedivi nalazi uz povećane malformacije fetusa pri dozi od 100 µg/kg/dan, toksičnoj dozi za majku koja je odgovarala sistemskoj izloženosti od oko 50 – 90 puta izloženosti zabilježene u bolesnika liječenih s kliničkom dozom od 5 µg/kg/dan. U ovom ispitivanju doza od 10 µg/kg/dan bila je razina pri kojoj nisu opaženi štetni učinci za embrio-fetalnu toksičnost, što odgovara sistemskoj izloženosti od oko 3 – 5 puta izloženosti zabilježene u bolesnika liječenih s kliničkim dozama.

U skotnih štakorica nije uočena toksičnost za majku ili fetalna toksičnost pri dozama do 575 µg/kg/dan. Potomstvo štakora kojima je primjenjivan filgrastim u perinatalnoj fazi i tijekom razdoblja laktacije pokazuje kašnjenje u vanjskoj diferencijaciji i retardaciju rasta (≥ 20 µg/kg/dan) te nešto nižu stopu preživljenja (100 µg/kg/dan).

Nije primijećen učinak filgrastima na plodnost mužjaka ili ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev acetat
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80 (E433)
Voda za injekcije
Dušik

6.2 Inkompatibilnosti

Zefylti se ne smije razrjeđivati 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

Razrijeđeni filgrastim može se adsorbirati na staklene i plastične materijale ako se ne razrijedi u otopini glukoze od 50 mg/ml (5 %) (vidjeti dio 6.6).

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju u primjeni tijekom 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i u normalnim okolnostima ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti i u svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi lijek iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne iznad 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja do 72 sata. Nakon isteka tog razdoblja, lijek se ne smije vratiti u hladnjak nego ga treba zbrinuti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od stakla tipa I s trajno pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika na vrhu i otisnutim mjernim oznakama od 0,1 ml do 1 ml (glavne mjerne oznake na 0,1 ml, a manje mjerne oznake na 0,025 ml sve do 1 ml).

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine.

Zefylti je dostupan u jediničnim pakiranjima koja sadrže 1 napunjenu štrcaljku i 5 napunjenih štrcaljki s ili bez sigurnosne zaštite za iglu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene potrebno je vizualno pregledati otopinu. Smije se primijeniti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Zefylti ne sadrži konzervans. S obzirom na mogući rizik mikrobiološke kontaminacije, Zefylti napunjene štrcaljke namijenjene su isključivo za jednokratnu uporabu.

Razrjeđivanje prije primjene (prema izboru)

Ukoliko je potrebno, Zefylti se može razrijediti u 5 %-tnoj otopini glukoze.

Nikada se ne preporučuje razrjeđivanje do konačne koncentracije manje od 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

Za bolesnike koji primaju filgrastim razrijeđen do koncentracija nižih od 1,5 MU/ml (15 µg/ml), potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml.

Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml 20 %-tne (200 mg/ml) otopine ljudskog serumskog albumina Ph.Eur.

Kada se razrijedi u 5 %-tnoj otopini glukoze, Zefylti je kompatibilan sa staklom i polipropilenom.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnom zaštitom za iglu

Sigurnosna zaštita za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Potiskujte klip polako i ravnomjerno do kraja, sve dok se ne primijeni cijela doza. Nakon injiciranja izvadite štrcaljku iz kože bolesnika zadržavajući pritisak na klipu. Sigurnosna zaštita za iglu će prekriti iglu nakon što otpustite pritisak na klip.

Uporaba napunjene štrcaljke bez sigurnosne zaštite za iglu

Napunjenu štrcaljku bez sigurnosne zaštite za iglu treba primijeniti pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1899/001
EU/1/24/1899/002
EU/1/24/1899/003
EU/1/24/1899/004
EU/1/24/1899/005
EU/1/24/1899/006
EU/1/24/1899/007
EU/1/24/1899/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. veljače 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Zefylti 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki
filgrastim

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 30 MU filgrastima (0,6 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev acetat, polisorbit 80 (E433), sorbitol (E420), dušik i voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnom zaštitom za iglu.

5 napunjenih štrcaljka sa sigurnosnom zaštitom za iglu.

1 napunjena štrcaljka bez sigurnosne zaštite za iglu.

5 napunjenih štrcaljka bez sigurnosne zaštite za iglu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Za supkutanu ili intravensku primjenu.

Ne tresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom. Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku držati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zefylti 30 MU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NAPUNJENA ŠTRCALJKA SA SIGURNOSNOM ZAŠTITOM ZA IGLU
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zefylti 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim
s.c. ili i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zefylti 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 48 MU filgrastima (0,96 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev acetat, polisorbit 80 (E433), sorbitol (E420), dušik i voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnom zaštitom za iglu.

5 napunjenih štrcaljka sa sigurnosnom zaštitom za iglu.

1 napunjena štrcaljka bez sigurnosne zaštite za iglu.

5 napunjenih štrcaljka bez sigurnosnom zaštitom za iglu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Za supkutanu ili intravensku primjenu.

Ne tresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom. Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zefylti 48 MU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA SA SIGURNOSNOM ZAŠTITOM ZA IGLU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zefylti 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim
s.c. ili i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zefylti 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki
Zefylti 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki
filgrastim

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zefylti i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zefylti
3. Kako primjenjivati Zefylti
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zefylti
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zefylti i za što se koristi

Zefylti je faktor rasta bijelih krvnih stanica (faktor stimulacije rasta kolonije granulocita) i pripada skupini lijekova zvanih citokini. Faktori rasta su proteini koji se prirodno stvaraju u tijelu, ali se mogu proizvesti i primjenom biotehnologije za primjenu kao lijek. Zefylti djeluje poticanjem koštane srži na stvaranje većeg broja bijelih krvnih stanica.

Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) može se javiti iz nekoliko razloga i čini Vaše tijelo manje sposobnim za borbu protiv infekcije. Zefylti potiče koštanu srž da brže proizvodi nove bijele stanice.

Zefylti se može koristiti:

- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon liječenja kemoterapijom, kako bi se pomoglo spriječiti infekcije;
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon presađivanja koštane srži, kako bi se pomoglo spriječiti infekcije;
- prije visokih doza kemoterapije, kako bi se potaknulo koštanu srž da proizvodi više matičnih stanica koje se mogu prikupiti i vratiti Vama nakon liječenja. Stanice se mogu prikupiti od Vas ili od darivatelja. Matične stanice potom se vraćaju u koštanu srž i proizvode krvne stanice;
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica ako patite od teške kronične neutropenije, kako bi se pomoglo u borbi protiv infekcija;
- u bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom, što će pomoći smanjiti rizik od infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zefylti

Nemojte primjenjivati Zefylti

- ako ste alergični na filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Zefylti.

Recite svom liječniku prije početka liječenja ako imate:

- anemiju srpastih stanica, jer ovaj lijek može uzrokovati krizu srpastih stanica.
- osteoporozu (bolest kostiju).

Odmah se obratite svom liječniku tijekom liječenja lijekom Zefylti ako:

- imate iznenadne znakove alergije, poput osipa, svrbeža ili koprivnjače na koži, oticanja lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili poteškoće u disanju jer to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (preosjetljivost).
- opazite podbuhlost lica ili otečenost gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili primijetite da mokrite manje nego uobičajeno (glomerulonefritis).
- osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijevog rebra ili u vršku lijevog ramena (to mogu biti simptomi uvećane slezene (splenomegalija) ili moguće rupture slezene).
- uočite neobično krvarenje ili stvaranje modrica (to mogu simptomi smanjenja broja krvnih pločica (trombocitopenije) sa smanjenom sposobnošću zgrušavanja krvi).

U bolesnika oboljelih od raka i zdravih darivatelja rijetko je zabilježena upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo). Simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite ove simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak odgovora na filgrastim

Ako primijetite gubitak odgovora ili nemogućnost održavanja odgovora na liječenje filgrastimom, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka protutijela koja neutraliziraju aktivnost filgrastima.

Liječnik će Vas možda htjeti pažljivo pratiti, pogledajte dio 4. upute o lijeku.

Ako ste bolesnik s teškom kroničnom neutropenijom, možete biti u riziku od razvoja raka krvi (leukemije, mijelodisplastičnog sindroma (MDS)). Morate razgovarati sa svojim liječnikom o rizicima od razvoja raka krvi i pretragama koje trebate obaviti. Ako razvijete ili ste podložni razvoju raka krvi, ne smijete primjenjivati Zefylti osim ako Vas tako nije uputio liječnik.

Ako ste darivatelj matičnih stanica, morate biti u dobi između 16 i 60 godina.

Budite posebno oprezni s drugim lijekovima koji stimuliraju bijele krvne stanice

Zefylti je jedan iz skupine lijekova koji potiču stvaranje bijelih krvnih stanica. Vaš liječnik treba uvijek zabilježiti točan naziv lijeka koji koristite.

Drugi lijekovi i Zefylti

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Zefylti nije ispitivan u trudnica ili dojilja.

Zefylti se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Važno je da obavijestite liječnika:

- ako ste trudni ili dojite;
- mislite da biste mogli biti trudni; ili
- planirate imati dijete.

Ako ostanete trudni tijekom liječenja lijekom Zefylti, obavijestite svog liječnika.

Osim ako Vas liječnik ne savjetuje drugačije, morate prestati dojit ako uzimate Zefylti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zefylti može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. Preporučuje se da prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima pričekate kako biste vidjeli kako se osjećate nakon uzimanja ovog lijeka.

Zefylti sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

Zefylti sadrži polisorbata 80 (E433)

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Zefylti sadrži sorbitol (E420)

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola (E420) u jednom mililitru (ml).

Sorbitol (E420) je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

3. Kako primjenjivati Zefylti

Uvijek primjenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se Zefylti primjenjuje i koliko lijeka Zefylti moram uzeti?

Zefylti se obično daje svakodnevno kao injekcija u tkivo neposredno ispod kože (poznata kao potkožna ili supkutana injekcija). Može se također davati svakodnevno kao polagana injekcija u venu (poznata kao intravenska infuzija). Uobičajena doza varira ovisno o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini. Vaš liječnik će Vam reći koliko lijeka Zefylti trebate uzeti.

Bolesnici određeni za presađivanje koštane srži nakon kemoterapije:

Obično ćete primiti svoju prvu dozu lijeka Zefylti barem 24 sata nakon kemoterapije i barem 24 sata nakon primitka presatka koštane srži.

Vi, ili osobe koje se brinu o Vama, možete naučiti kako davati potkožne (supkutane) injekcije tako da možete nastaviti liječenje kod kuće. Međutim, ne smijete to pokušati prije nego što Vas zdravstveni radnik o tome temeljito poduči.

Koliko dugo moram uzimati Zefylti?

Zefylti ćete morati uzimati sve dok Vam se broj bijelih krvnih stanica (leukocita) ne vrati u normalu. Provodit će se redovite krvne pretrage kako bi se pratio broj leukocita u Vašem tijelu. Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Zefylti.

Primjena u djece

Zefylti se primjenjuje za liječenje djece koja primaju kemoterapiju ili koja boluju od teškog oblika smanjenog broja bijelih krvnih stanica (neutropenije). Doziranje u djece koja primaju kemoterapiju isto je kao i u odraslih.

Ako primijenite više lijeka Zefylti nego što ste trebali

Ne povećavajte dozu koju Vam je propisao liječnik. Ako mislite da ste ubrizgali više nego što ste trebali, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti Zefylti

Ako ste propustili injekciju ili ste ubrizgali premalu količinu lijeka, obratite se liječniku što je prije moguće. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika tijekom liječenja:

- ako dobijete alergijsku reakciju uključujući slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksija), kožni osip, osip sa svrbežom (koprivnjača), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (angioedem) i nedostatak zraka (dispneja).
- ako počnete kašljati, dobijete vrućicu ili počnete otežano disati (dispneja) jer to mogu biti znakovi akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS).
- ako se u Vas razvije oštećenje bubrega (glomerulonefritis). Oštećenje bubrega primijećeno je u bolesnika koji su primili filgrastim. Odmah se javite svom liječniku ako opazite podbuhlost lica ili otečenost gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili ako primijetite da mokrite manje nego inače.
- ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava ili njihovu kombinaciju:
 - oticanje ili podbuhlost koji mogu biti povezani s rjeđim mokrenjem, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora.Ovi simptomi se obično brzo razvijaju, a mogu biti simptomi stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitnu liječničku pomoć.
- ako imate kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma:
 - vrućicu ili drhtanje, odnosno osjećaj velike hladnoće, ubrzane otkucaje srca, smetenost ili dezorijentiranost, nedostatak zraka, jaku bol ili neugodu te ljepljivu ili znojnu kožu.To mogu biti simptomi stanja poznatog kao „sepsa“ (ili „otrovanje krvi“), teške infekcije s upalnim odgovorom cijelog tijela koja može biti opasna po život i zahtijeva hitno medicinsko liječenje.
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), bol na lijevoj strani ispod rebra ili

- bol pri vrhu ramena, jer možete imati problem sa slezenom (uvećanje slezene (splenomegalija) ili puknuće (ruptura) slezene).
- ako se liječite zbog teške kronične neutropenije i imate krv u mokraći (hematurija). Liječnik će Vam možda redovito testirati mokraću ako primijetite tu nuspojavu ili ako su Vam u mokraći nađeni proteini (proteinurija).

Česta nuspojava primjene filgrastima je bol u mišićima ili kostima (mišićno-koštana bol), koja se može olakšati uzimanjem standardnih lijekova za ublažavanje boli (analgetika). U bolesnika koji se podvrgavaju presađivanju matičnih stanica ili koštane srži može se javiti bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) – to je reakcija stanica darivatelja na bolesnika koji prima presađak, čiji znakovi i simptomi uključuju osip na dlanovima ili tabanima te vrijed i rane u ustima, crijevima, jetri, koži ili na očima, plućima, vagini i zglobovima.

U zdravih darivatelja matičnih stanica može se uočiti porast broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza) i smanjenje broja trombocita (krvnih pločica). Pad broja trombocita smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija). To će nadzirati Vaš liječnik.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- pad broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- glavobolja
- proljev
- povraćanje
- mučnina
- neuobičajeni gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- umor
- bolovi i oticanje sluznice probavnog trakta od usta do anusa (upala sluznice)
- vrućica (pireksija)

Česte nuspojave (mogu se javiti do 1 na 10 osoba):

- upala pluća (bronhitis)
- infekcija gornjeg dijela dišnog sustava
- infekcija mokraćnog sustava
- smanjeni apetit
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- smanjen osjećaj osjeta, osobito na koži (hipoestezija)
- trnci ili utrnulost šaka ili stopala (parestezija)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj, iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- bol u ustima
- povećanje jetre (hepatomegalija)
- osip
- crvenilo kože (eritem)
- grčevi u mišićima
- bol kod mokrenja (dizurija)
- bol u prsnoj koži
- bol
- opća slabost (astenija)

- opće loše osjećanje (malaksalost)
- oticanje šaka i stopala (periferni edem)
- porast vrijednosti određenih enzima u krvi
- promjene rezultata krvnih pretraga
- reakcija na transfuziju

Manje česte nuspojave (mogu se javiti do 1 na 100 osoba):

- porast broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- odbacivanje presatka koštane srži (bolest presatka protiv primatelja)
- visoke razine mokraćne kiseline u krvi, što može uzrokovati giht (hiperuricemija) (povišena razina mokraćne kiseline u krvi)
- oštećenje jetre uzrokovano začepljenjem malih vena unutar jetre (venookluzivna bolest)
- pluća ne funkcioniraju kako bi trebala, što dovodi do nedostatka zraka (zatajenje disanja)
- oticanje i/ili nakupljanje tekućine u plućima (plućni edem)
- upala pluća (intersticijska bolest pluća)
- abnormalni nalazi rendgenskog snimanja pluća (infiltracija pluća)
- krvarenje iz pluća (plućno krvarenje)
- smanjen unos (apsorpcija) kisika kroz pluća (hipoksija)
- osip s kvržicama na koži (makulopapularni osip)
- bolest koja uzrokuje smanjenje gustoće kostiju, zbog čega su kosti slabije, krhke i sklone lomu (osteoporoza)
- reakcija na mjestu injekcije

Rijetke nuspojave (mogu se javiti do 1 na 1000 osoba):

- jaka bol u kostima, prsnoj koži, crijevima ili zglobovima (anemija srpastih stanica s krizom)
- iznenadna, po život opasna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)
- bol i oticanje zglobova, slično gihtu (pseudogiht)
- promjene u načinu na koji tijelo regulira tekućine unutar tijela, što može dovesti do otečenosti (poremećaji volumena tekućine)
- upala krvnih žila u koži (kožni vaskulitis)
- uzdignute, bolne, tamnoplave promjene na koži na udovima te ponekad na licu i vratu, praćene vrućicom (Sweetov sindrom)
- pogoršanje reumatoidnog artritisa
- neuobičajene promjene u mokraći
- smanjena gustoća kostiju
- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), pogledajte dio 2.
- stvaranje krvnih stanica izvan koštane srži (ekstramedularna hematopoeza)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zefylti

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj štrcaljki iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku držati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti i u svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi lijek iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne iznad 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja do 72 sata. Nakon isteka tog razdoblja, lijek se ne smije vratiti u hladnjak nego ga treba zbrinuti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili da sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zefylti sadrži

- Zefylti 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju: jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna jedinica (MU), 300 µg filgrastima u 0,5 ml (što odgovara 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju: jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna jedinica (MU), 480 µg filgrastima u 0,5 ml (što odgovara 0,96 mg/ml).
- Drugi sastojci su natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433), dušik i voda za injekcije. Pogledajte dio 2. „Zefylti sadrži sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433) i natrij”.

Kako Zefylti izgleda i sadržaj pakiranja

Zefylti je bistra, bezbojna ili blago žućkasta otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj staklenoj štrcaljki s iglom za ubrizgavanje (od nehrđajućeg čelika) te zaštitom za iglu ili bez sigurnosne zaštite za iglu.

Zefylti je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 i 5 napunjenih štrcaljki (s ili bez sigurnosne zaštite za iglu). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

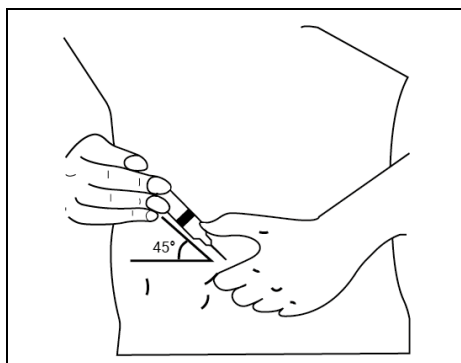
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute kako sami sebi ubrizgati lijek

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako sami sebi možete ubrizgati lijek Zefylti. **Važno je da ne pokušavate sami sebi ubrizgavati lijek osim ako Vas liječnik ili medicinska sestra nisu tome posebno obučili.** Zefylti se isporučuje sa sigurnosnom zaštitom za iglu i liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako se time koristiti. Ako niste sigurni u vezi primjene injekcije ili imate bilo kakvih pitanja, upitajte svog liječnika ili medicinsku sestru za pomoć.

1. Operite ruke.
2. Izvadite štrcaljku iz pakiranja i uklonite zaštitnu kapicu s igle za ubrizgavanje. Štrcaljke imaju mjerne oznake kako bi se omogućila djelomična primjena, ako je to potrebno. Svaka mjerna oznaka odgovara volumenu od 0,025 ml. Ako je potrebna djelomična uporaba štrcaljke, uklonite nepotrebnu količinu otopine prije ubrizgavanja.
3. Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke („EXP“). Nemojte je upotrijebiti ako je datum premašio posljednji dan u navedenom mjesecu.
4. Provjerite izgled lijeka Zefylti. Mora biti bistra i bezbojna tekućina. Ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili sadrži vidljive čestice, ne smijete je upotrijebiti.
5. Očistite kožu na mjestu ubrizgavanja pomoću alkoholne maramice.
6. Uхватите кожу палцем и кајіпрстом како бисте створили набор на кожі.
7. Uvedite iglu u kožni nabor brzim i čvrstim pokretom.



8. Držeći kožu stisnutom, polako i ravnomjerno potiskujte klip sve dok ne primijenite cijelu dozu i klip više nije moguće pritisnuti. Ne otpuštajte pritisak na klip.
 9. Nakon ubrizgavanja tekućine, uklonite štrcaljku s kože držeći pritisak na klip i zatim pustite kožu.
 10. Otpustite pritisak na klip. Sigurnosna zaštita za iglu brzo će se pomaknuti da pokrije iglu.
 11. Bacite neiskorišteni lijek ili otpadni materijal. Svaku štrcaljku koristite samo za jednu injekciju.
-

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Prije uporabe potrebno je vizualno pregledati otopinu. Smiju se koristiti samo bistre otopine bez vidljivih čestica. Prije uporabe pregledajte štrcaljku i koristite ju samo ako je cjelovita i ako nema pukotina, nikakvih znakova lomova, ako je štitnik igle netaknut i pravilno pričvršćen, a igla nije izložena/savijena.

Slučajna izloženost temperaturama zamrzavanja ne utječe negativno na stabilnost lijeka Zefylti.

Zefylti štrcaljke su samo za jednokratnu uporabu.

Razrjeđivanje prije primjene (prema izboru)

Ukoliko je potrebno, Zefylti se može razrijediti u otopini glukoze od 50 mg/ml (5 %). Zefylti se ne smije razrjeđivati otopinom natrijeva klorida.

Nikada se ne preporučuje razrjeđivanje do konačne koncentracije < 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

Za bolesnike koji primaju filgrastim razrijeđen do koncentracija < 1,5 MU/ml (15 µg/ml), potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml.

Primjer: U konačnom volumenu od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20 %) Ph. Eur.

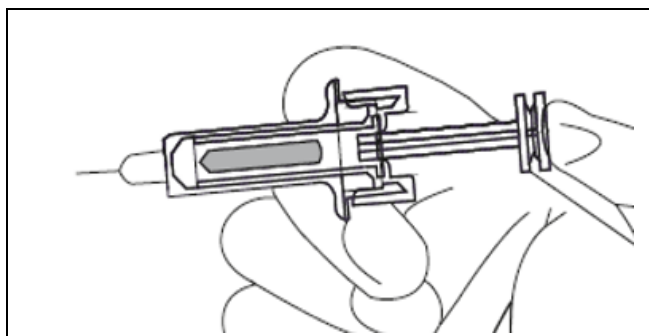
Kada se razrijedi u otopini glukoze od 50 mg/ml (5 %), filgrastim je kompatibilan sa staklom i polipropilenom.

Nakon razrjeđivanja: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju u primjeni tijekom 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i u normalnim okolnostima ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno pod kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

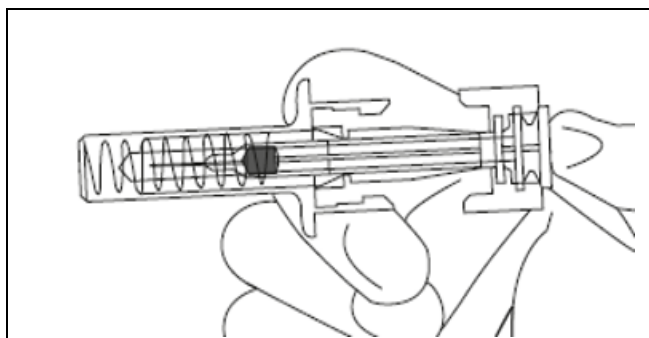
Uporaba napunjene štrcaljke s UltraSafe pasivnom zaštitom za iglu

Napunjena štrcaljka ima pričvršćenu UltraSafe zaštitu za iglu radi zaštite od ozljede ubodom igle. Kada rukujete napunjenom štrcaljkom, držite ruke iza igle.

1. Izvršite ubrizgavanje pomoću gore opisane tehnike.
2. Pritisnite klip dok držite hvatište za prste sve dok niste primijenili cijelu dozu. Pasivna zaštita za iglu NEĆE se aktivirati ako nije primijenjena CIJELA doza.



3. Uklonite štrcaljku s kože, zatim otpustite klip i pustite iglu da se pomiče prema gore dok cijela igla ne bude zaštićena i ne sjedne na mjesto.



Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.