

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zefylti 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben  
Zefylti 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Zefylti 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben

Az oldat 60 millió egység filgrasztimot\* tartalmaz milliliterenként (ami megfelel 600 mikrogrammnak).

Az előretöltött fecskendő 30 millió egység (300 µg-nak megfelelő) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-ben (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben

Az oldat 96 millió egység filgrasztimot\* tartalmaz milliliterenként (ami megfelel 960 mikrogrammnak).

Az előretöltött fecskendő 48 millió egység (480 µg-nak megfelelő) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-ben (0,96 mg/ml).

\*A filgrasztimot (rekombináns metionilált humán granulocytá-kolónia-stimuláló faktor) *Escherichia coli* sejtekben, rekombináns-DNS-technológiával állítják elő.

Ismert hatású segédanyag:

Az oldat 0,04 mg poliszorbát 80-at (E433) és 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció/infúzió.

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Zefylti a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallt a malignus megbetegedések (a krónikus myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt a szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknek, valamint a neutropenia időtartamának csökkentésére javallt azon myeloablátív terápiában, majd ezt követően csontvelő-átültetésben részesülő betegeknek, akiknél vélhetően fokozott a hosszan tartó, súlyos neutropenia kockázata.

A Zefylti biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló.

A Zefylti a perifériás vér progenitor-sejtjeinek (peripheral blood progenitor cells; PBPC-k) mobilizálására is javallt.

Súlyos congenitalis, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegek esetében, akiknek az abszolút neutrofilszáma  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , és akik anamnézisében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek, a Zefylti hosszú távú alkalmazása a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére javallott.

A Zefylti előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a tartós neutropenia (abszolút neutrofilszám  $\leq 1 \times 10^9/l$ ) kezelésére javallt, a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentése érdekében, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem megfelelőek.

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A filgrasztim-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal való együttműködésben adható, ahol megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a granulocita-kolónia-stimuláló faktorokkal (G-CSF) végzett kezelések, illetve a hematológia terén, és ahol megfelelő diagnosztikai lehetőségek állnak rendelkezésre. A mobilizációs és apheresis-eljárásokat ezen a szakterületen megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai-hematológiai centrumokkal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoeticus progenitor sejtek monitorozása korrekt módon elvégezhető.

### Szokásos citotoxikus kemoterápia

#### *Adagolás*

A filgrasztim javasolt dózisa 0,5 millió egység (5  $\mu g$ )/ttkg/nap. A filgrasztim első dózisát legkevesebb 24 órával a citotoxikus kemoterápia befejezése után lehet beadni. Randomizált klinikai vizsgálatokban 230  $\mu g/m^2$ /nap (4–8,4  $\mu g$ /ttkg/nap) szubkután beadott dózisokat alkalmaztak.

A filgrasztimot naponta kell adni mindaddig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszámon túljutva a neutrofilszám normalizálódik. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy az ezeknek a feltételeknek megfelelő kezelési időtartam akár 14 nap is lehet. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózisától és ütemezésétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a filgrasztim-terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a filgrasztim adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várható legalacsonyabb számról emelkedni nem kezd, és el nem éri a normál értéket. Nem ajánlott a filgrasztim-terápiát idő előtt, a várható legalacsonyabb neutrofilszám elérését megelőzően abbahagyni.

#### *Az alkalmazás módja*

A filgrasztim alkalmazható naponta beadott subcutan injekció, vagy ugyancsak naponta, 30 perc alatt beadott, 5%-os glükózoldattal hígított intravénás infúzió formájában (lásd 6.6 pont). Legtöbb esetben a subcutan beadási mód részesítendő előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek a többszörös dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön.

## Myeloablátív terápiát követően csontvelő-átültetésben részesülő betegek

### *Adagolás*

A filgrasztim ajánlott kezdődózisa 1 millió egység (10 µg)/ttkg/nap.

A Zefylti első dózisát legkevesebb 24 órával a citotoxikus terápia vagy a csontvelő-infúzió után lehet beadni.

Amint a neutrofilszám túljutott a legalacsonyabb értéken, a filgrasztim napi dózisát a neutrofilválaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

### **1. Táblázat: napi filgrasztim-dózis a neutrofilválasz függvényében**

| Neutrofilszám                                                                                                                                                              | Zefylti-dózis beállítása                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| $> 1 \times 10^9/l$ három egymást követő napon keresztül                                                                                                                   | A dózis 0,5 millió egység (5 µg)/ttkg/nap dózissra csökkentendő |
| Ezt követően, ha az abszolút neutrofilszám $> 1 \times 10^9/l$ marad további három napon át                                                                                | A filgrasztim-kezelést fel kell függeszteni                     |
| Amennyiben az abszolút neutrofilszám $< 1 \times 10^9/l$ értékre csökken a kezelési periódus alatt, a Zefylti dózisát a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni. |                                                                 |
| ANC = abszolút neutrofilszám                                                                                                                                               |                                                                 |

### *Az alkalmazás módja*

A filgrasztim alkalmazható 30 perc, illetve 24 óra alatt beadott intravénás infúzió vagy 24 órás folyamatos subcutan infúzió formájában. A Zefyltit 20 ml, 5%-os glükózoldattal kell hígítani (lásd 6.6 pont).

### PBPC-k mobilizálására mieloszuppresszív vagy myeloablátív terápia után autológ PBPC-transzplantáción áteső betegeknél

### *Adagolás*

Monoterápiában alkalmazott filgrasztim PBPC-mobilizáláshoz ajánlott dózisa 1 millió egység (10 µg)/ttkg/nap, 5–7 egymást követő napon át. A leukapheresis időzítése: egy vagy kettő leukapheresis az 5. és 6. napon gyakran elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat szükségessé. A filgrasztim adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A filgrasztim ajánlott dózisa mieloszuppresszív kemoterápiát követő PBPC-mobilizáláshoz 0,5 millió egység (5 µg)/ttkg/nap, a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve, egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám visszatér a normális tartományba. A leukapheresist abban a periódusban kell végezni, amikor az abszolút neutrofilszám  $< 0,5 \times 10^9/l$ -ről  $> 5 \times 10^9/l$ -re emelkedik. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése javasolt.

### *Az alkalmazás módja*

PBPC-mobilizáció céljára önmagában alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztim alkalmazható 24 óra alatt beadott folyamatos subcutan infúzió vagy subcutan injekció formájában. Infúziós beadás esetén a filgrasztimot 20 ml, 5%-os glükózoldattal kell hígítani (lásd 6.6 pont).

Mieloszuppresszív kemoterápiát követő PBPC-mobilizáláshoz alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztimot subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

## PBPC-k mobilizálására normál donoroknál allogén PBPC-transzplantáció előtt

### Adagolás

Normál donoroknál végzett PBPC-mobilizáció céljából a filgrasztimot 1 millió egység (10 µg)/ttkg/nap dózisban kell adni, 4-5 egymást követő napon. A leukapheresist az 5. napon kell elkezdni és szükség szerint a 6. napig kell folytatni, a  $4 \times 10^6$  CD34+-sejt/recipiens-testtömegkilogramm érték elérésre érdekében.

### *Az alkalmazás módja*

A filgrasztimot subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

## Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegek

### Adagolás

Congenitalis neutropenia: az ajánlott kezdődózis 1,2 millió egység (12 µg)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia: az ajánlott kezdőadag 0,5 millió egység (5 µg)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózismódosítás: A filgrasztimot naponta, szubkután injekcióban kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan  $1,5 \times 10^9/l$  fölé emelkedik. A terápiás válasz elérését követően a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós, naponta történő adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően, a neutrofilválasztól függően a kezdődózis megkettőzhető vagy felezhető. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az  $1,5 \times 10^9/l$  és  $10 \times 10^9/l$  közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. Klinikai vizsgálatokban a terápiás választ mutató betegek 97%-a komplett választ adott  $\leq 24$  µg/ttkg/nap dózis adagolása esetén. A 24 µg/ttkg/nap dózissal nagyobb dózisban alkalmazott filgrasztim hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták SCN-ben szenvedő betegeknél.

### *Az alkalmazás módja*

Congenitalis, idiopátiás vagy ciklikus neutropenia:  
A filgrasztimot subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

## HIV-fertőzött betegek

### Adagolás

#### *Neutropenia megszüntetése*

A filgrasztim ajánlott kezdődózisa 0,1 millió egység (1 µg)/ttkg/nap. A dózis a maximális 0,4 millió egység (4 µg)/ttkg/nap dózissal emelhető, egészen addig, amíg a normális neutrofilszámot eléri és ez fenntartható (abszolút neutrofilszám  $> 2 \times 10^9/l$ ). Klinikai vizsgálatokban a betegek több mint 90%-a reagált ezekre a dózisokra; a neutropenia megszűnésének mediánja 2 nap volt.

A betegek kis hányadánál ( $< 10\%$ ) maximum 1 millió egység (10 µg)/ttkg/nap dózissal kellett emelni a dózisokat a neutropenia megszüntetéséhez.

A normális neutrofilszám fenntartása:

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatásos dózist, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta

30 millió egység (300 µg)/nap ajánlott. A beteg abszolút neutrofilszámának értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám  $> 2 \times 10^9/l$  értéken tartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 30 millió egység (300 µg)/nap dózist kellett adni hetente 1–7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám  $> 2 \times 10^9/l$  értékének fenntartására; a medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám  $> 2 \times 10^9/l$  értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

#### *Az alkalmazás módja*

Neutropenia megszüntetése vagy a normál neutrofilszám fenntartása:  
a filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

#### Idősek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokban csupán kis számban vettek részt idős betegek, azonban ebben az életkorcsoportban nem végeztek speciális vizsgálatokat, ezért nem adhatók specifikus dózisjavaslatok.

#### Vesekárosodás

Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a filgrasztim hasonló farmakokinetikai és farmakodinámiás profillal rendelkezik, mint az ép vese- és májműködésű egyének esetében. Ilyen körülmények között nincs szükség dózismódosításra.

#### Gyermekgyógyászati alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

Az SCN vizsgálati programban részt vevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. A kezelés hatásossága egyértelmű volt ebben a korcsoportban, amelyben főként congenitalis neutropeniában szenvedő betegek voltak. SCN-nel kezelt gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan a biztonságossági profilban nem volt különbség.

Gyermekgyógyászati betegek klinikai vizsgálatából származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek és gyermekek körében.

A gyermekeknek ajánlott adagolás megegyezik a mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek dózisaival.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

#### Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések valamennyi javallat esetében

##### *Túlérzékenység*

Filgrasztimmal kezelt betegeknél beszámoltak a terápia kezdetén vagy a későbbiekben jelentkező túlérzékenységről, beleértve az anafilaxiás reakciókat is. A filgrasztimot végleg le kell állítani a klinikailag jelentős túlérzékenységet mutató betegeknél. A filgrasztim nem adható azoknak a

betegeknek, akiknek kórtörténetében filgrasztimmal vagy pegfilgrasztimmal szembeni túlérzékenység szerepel.

#### *Pulmonalis mellékhatások*

G-CSF alkalmazása után a tüdőt érintő mellékhatásokról, főként interstitialis tüdőbetegségről számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdőinfiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A pulmonalis tünetek, pl. köhögés, láz és dyspnoe fellépése a tüdőinfiltrátum radiológiai jeleinek kíséretében, valamint a légzésfunkció romlása, az akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. Ilyen esetben a filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell biztosítani.

#### *Glomerulonephritis*

Filgrasztimot és pegfilgrasztimot kapó betegeknél glomerulonephritisről számoltak be. A glomerulonephritis általában rendeződött a dózis csökkentése vagy a filgrasztim, illetve pegfilgrasztim adagolásának megszüntetése után. Vizeletvizsgálat rendszeres elvégzése javasolt.

#### *Kapilláriszívárgás-szindróma*

Granulocyta-kolónia-stimuláló faktor alkalmazását követően kapilláriszívárgás-szindrómáról – ami késve kezdett kezelés esetén életveszélyes lehet – számoltak be, amelyet hypotensio, hypalbuminaemia, oedema és haemoconcentratio jellemez. Azokat a betegeket, akiknél kialakulnak a kapilláriszívárgás-szindróma tünetei, gondosan monitorozni kell, és standard, tüneti terápiában kell részesíteni őket, melybe szükség esetén az intenzív terápiás ellátás is beletartozik (lásd 4.8 pont).

#### *Splenomegalia és lép-ruptura*

Általában tünetmentes lépmegnagyobbodásról és lép-ruptura eseteiről számoltak be a filgrasztim betegeknél és egészséges donoroknak történő beadását követően. A lép-ruptura néhány esetben halálos kimenetelű volt. Ezért a lép méretét gondosan monitorozni kell (pl. fizikális vizsgálattal, ultrahanggal). Figyelembe kell venni a lép-ruptura diagnózisát azoknál a donoroknál és/vagy betegeknél, akik a has bal felső részén jelentkező vagy bal vállcsúcsi fájdalomról számolnak be. A filgrasztim dózisának csökkentése lassította vagy megállította a további lépmegnagyobbodást a súlyos krónikus neutropeniás betegeknél, és a betegek 3%-ánál splenectomiára volt szükség.

#### *Malignus sejtnövekedés*

A granulocyta-kolónia-stimuláló faktor *in vitro* serkentheti a myeloid sejtek növekedését, és hasonló hatás megfigyelhető egyes nem myeloid sejtekben *in vitro*.

#### *Myelodysplasiás szindróma vagy krónikus myeloid leukaemia*

A filgrasztim alkalmazásának biztonságossága és hatásossága nem bizonyított myelodysplasiás szindrómában vagy krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegek esetén. Filgrasztim adása ilyen esetekben nem javallott. A krónikus myeloid leukaemia blasztos transzformációja és az akut myeloid leukaemia (AML) diagnózisa között fokozott odafigyeléssel kell különbséget tenni.

#### *Akut myeloid leukaemia*

Mivel a szekunder AML-ben szenvedő betegekkel kapcsolatosan csak korlátozott számú, biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adat áll rendelkezésre, a filgrasztimot ilyen esetekben különös körültekintéssel kell alkalmazni. A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 évesnél fiatalabb, jó citogenetikával [t(8;21), t(15;17) és inv(16)] rendelkező *de novo* AML-betegeknél nem határozták meg.

## *Thrombocytopenia*

A filgrasztimot kapó betegeknél thrombocytopeniáról számoltak be. Emiatt a vérlemezkeszám szoros monitorozása szükséges, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegeknél, akiknél thrombocytopenia alakul ki (vérlemezkeszám  $< 100 \times 10^9/l$ ), megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy a filgrasztim dózisának csökkentése.

## *Leukocytosis*

A 0,3 millió egység/ttkg/nap ( $3 \mu g/ttkg/nap$ ) filgrasztim-dózisnál nagyobb dózist kapó daganatos betegekkevesebb mint 5%-ánál észleltek  $100 \times 10^9/l$  vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Az ilyen fokú leukocytosissal közvetlen összefüggést mutató nemkívánatos hatásokról nem számoltak be. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt rendszeresen ellenőrizni kell a fehérvérsejtszámot. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az  $50 \times 10^9/l$  értéket, a filgrasztim-kezelést haladéktalanul fel kell függeszteni. A filgrasztim PBPC-mobilizálásra történő alkalmazásakor a filgrasztim-kezelést csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma  $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

## *Immunogenitás*

Ahogy minden terápiás protein esetén, ez esetben is fennáll az immunogenitás esélye. A filgrasztim elleni antitestképződés aránya általában alacsony. Kötő antitestek megjelennek, ahogy ez minden biológiai készítménynél várható, eddig azonban nem jártak neutralizáló aktivitással.

## *Aortitis*

Egészséges önkénteseknél és daganatos betegeknél a G-CSF alkalmazását követően aortitist jelentettek. Az észlelt tünetek közé tartozott a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és emelkedett gyulladásos markerek (pl. C-reaktív fehérje és fehérvérsejtszám). Az aortitist a legtöbb esetben CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és az a G-CSF adásának leállítása után rendeződött (lásd még 4.8 pont).

## Különleges figyelmeztetés és óvintézkedések kísérőbetegségek esetén

### *Különleges óvintézkedések a sarlósejtes jelleg hordozóinál és a sarlósejtes anaemiában szenvedőknél*

Sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél a filgrasztim alkalmazása során sarlósejtes krízisről számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. A kezelőorvosoknak elővigyázatosnak kell lenniük, amikor a filgrasztimot sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél rendelik.

## *Osteoporosis*

A csontsűrűség ellenőrzése válhat szükségessé azoknál a betegeknél, akik fennálló osteoporoticus csontbetegségekben is szenvednek, és a filgrasztimot 6 hónapnál hosszabb ideig kapják.

## Különleges óvintézkedések daganatos betegeknél

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia dózisának a szokásos adagolási tartomány fölé történő emeléséhez.

### *A nagy dózisú kemoterápiával járó kockázatok*

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különös körültekintéssel kell eljárni, mivel nem mutattak ki javulást a daganatos betegségek kimenetelében, az emelt dózisú kemoterápiás

szerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, pl. szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, tanulmányozza az alkalmazott kemoterápiás szer alkalmazási előírását).

#### *A kemoterápia hatása a vörösvértestekre és a vérlemezkékre*

Az önmagában adott filgrasztim nem zárja ki a myeloszuppresszív kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterápiás dózisokat kaphat (pl. az előírás szerinti teljes dózist), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a vérlemezkeszám és a hematokritérték rendszeres ellenőrzése. Különös körülmények között szükséges olyan – monoterápiában vagy kombinációs terápiában alkalmazott – kemoterápiás készítmények adásakor, melyekről ismert, hogy súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása kimutatottan csökkenti a myeloszuppresszív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

#### *Myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia emlőrákban vagy tüdőrákban szenvedő betegeknél*

A forgalomba hozatalt követő megfigyeléses vizsgálatban myelodysplasiás szindróma (MDS) és akut myeloid leukémia (AML) alakult ki a pegfilgrasztim, egy másik G-CSF-készítmény alkalmazása során, a kemoterápiával és/vagy sugárterápiával is kezelt, emlőrákban vagy tüdőrákban szenvedő betegeknél. A filgrasztim és MDS/AML között hasonló összefüggést nem figyeltek meg. Ennek ellenére fokozott figyelmet kell fordítani az emlőrákban vagy tüdőrákban szenvedő betegeknél az MDS/AML jeleire és tüneteire.

#### *Egyéb különleges óvintézkedések*

A filgrasztim hatását nem vizsgálták azoknál a betegeknél, akiknél jelentősen csökkent a myeloid progenitor sejtek száma. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursorsejtszámmal rendelkező betegeknél (pl. extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknél a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofilválasz.

Nagy dózisú kemoterápiát követően transzplantáción átesett betegeknél érrendszeri betegségekről, többek között venoocclusiv betegségről és a vízháztartás zavarairól számoltak be.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett, G-CSF-et kapó betegek esetén graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A növekedési faktoral végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoeticus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmeneti káros eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt a tényrt figyelembe kell venni.

#### Különleges óvintézkedések PBPC-mobilizáláson áteső betegek esetében

##### *Mobilizálás*

A két javasolt mobilizációs módszert (filgrasztim önmagában vagy myeloszuppresszív kemoterápiával kombinálva) illetően egyazon betegpopuláción belül nem végeztek prospektív randomizált összehasonlító vizsgálatokat. A betegek közötti egyéni különbségek, illetve a CD34+-sejtek laboratóriumi meghatározásai közötti különbségek mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok közvetlen összevetése. Ezért nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizálás módszerét az adott betegre vonatkozó összesített kezelési célkitűzések alapján kell kiválasztani.

## *Előzetes citotoxikus kezelés*

Az előzőleg extenzív myeloszuppresszív kezelésben részesült betegeknél nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC-mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitorsejtszámot ( $\geq 2 \times 10^6$  CD34+-sejt/ttkg) vagy a vérlemezkeszám helyreállításának ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus szerek rendkívüli toxicitást gyakorolnak a haemopoeticus-progenitorsejt-raktárra, és nemkívánatos módon befolyásolhatják a progenitorsejt-mobilizációt. A progenitorsejt-mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalán-, karmusztin- (BCNU) és karboplatin-kezelés csökkentheti a progenitorok számát. Kimutatták azonban, hogy a melfalán, karboplatin vagy BCNU filgrasztimmal együtt adva hatékonyan mobilizálja a progenitor sejteket. PBPC-transzplantáció elrendelésekor javasolt az őssejt-mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknél a nagy dózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert őssejtek mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitortámogatás.

### *A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása*

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszernek. A CD34+-sejtek számának áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott módszertől függenek, ezért a más laboratóriumok vizsgálatait alapján javasolt sejtszámokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A visszainfundált CD34+-sejtek száma és a nagy dózisú kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai elemzése komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejtszám  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+-sejt/ttkg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai helyreállást eredményez. Ha ennél a sejtszámnál nagyobb a kinyert őssejtek száma, az gyorsabb, ha pedig kevesebb, az lassúbb normalizálódást eredményez.

### Különleges óvintézkedések PBPC-mobilizálás alatt álló normál donorok esetében

A PBPC-mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén őssejt-transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC-mobilizáció csak azon donorok esetében vehető fontolóra, akik megfelelnek az őssejtdonációra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak, különös tekintettel a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre.

A filgrasztim hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál.

A filgrasztim alkalmazása és a leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám  $< 100 \times 10^9/l$ ) figyeltek meg a vizsgált alanyok 35%-ánál. Ezek közül két esetben  $< 50 \times 10^9/l$  vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis-eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukapheresis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma  $< 100 \times 10^9/l$  a leukapheresis előtt; általában nem szabad apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám  $< 75 \times 10^9/l$ .

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánssal kezelt donorokon, illetve azoknál, akiknél ismert, hogy véralvadási zavarban szenvednek.

A PBPC-mobilizálás céljából G-CSF-kezelésben részesülő donorokat mindaddig monitorozni kell, amíg a hematológiai értékeik nem normalizálódnak.

### *Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC-mobilizáció recipiensei esetében*

A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő-transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC-graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatások az akut és krónikus GvHD kialakulásának fokozott kockázatával járhatnak együtt.

### Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegek esetén

A filgrasztim nem adható súlyos congenitalis neutropeniában szenvedő olyan betegeknek, akiknél leukaemia alakul ki, vagy leukaemia kialakulására utaló bizonyíték áll rendelkezésre.

#### *Vérsejtszámok*

Egyéb vérsejtváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anaemiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejtszámok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

#### *Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet*

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy az SCN diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoeticus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke-számlálást is magába foglaló teljesvérvizsgálatot, illetve csontvelő-morfológiai és karyotypus-vizsgálatot kell végezni.

A klinikai vizsgálatban részt vevő, filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő betegeknél ritkán (kb. 3%) myelodisplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknél figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés bizonytalan. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket – ideértve a „7-es monosomiát” – találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonyra teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, valamint az MDS-be vagy leukaemiába történő átmenetre. A betegeknél rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő-vizsgálatokat ajánlott végezni.

#### *Egyéb különleges óvintézkedések*

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, pl. a vírusfertőzéseket, ki kell zárni.

Gyakori volt a haematuria, és néhány betegnél proteinuria fordult elő. Ezek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálatot kell végezni.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknél nem állapították meg.

### Különleges óvintézkedések HIV-fertőzött betegek esetében

#### *Vérsejtszámok*

Az abszolút neutrofilszámot (ANC) szorosan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám-növekedéssel reagálhat a filgrasztim első dózisára. A filgrasztim alkalmazásának első 2-3 napján az ANC-t ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az ANC-t az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 30 millió egység (300 µg)/nap filgrasztim-dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút neutrofilszáma széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának

meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim bármely tervezett beadása előtt levenni.

#### *Az emelt dózisú myeloszuppresszív gyógyszerekkel járó kockázat*

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a myeloszuppresszív gyógyszerek miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy nagyobb számban kapja ezeket a gyógyszereket, így a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozott kockázatának lehet kitéve. A vérsejtszámok rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

#### *Myeloszuppressziót okozó fertőzések és malignus megbetegedések*

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, pl. a Mycobacterium avium komplex, vagy malignus megbetegedések, pl. lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált, csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy malignus megbetegedésben szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem eléggé bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve malignus megbetegedés miatt kialakuló neutropeniában.

#### Segédanyagok

##### *Szorbit (E420)*

A Zefylti sorbitot (E420) tartalmaz. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha feltétlenül szükséges.

Csecsemőknél és gyermekeknél (2 éves kor alatt) még diagnosztizálatlan örökletes fruktóztolerancia (HFI) állhat fenn. Az intravénásan alkalmazott (szorbit-/fruktóztartalmú) gyógyszerek életveszélyesek lehetnek, és ennél a betegcsoportnál ellenjavalltak, kivéve, ha alkalmazásuk klinikailag feltétlenül szükséges, és nem áll rendelkezésre más gyógyszer.

A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes beteg esetében meg kell ismerni a részletes kórtörténetet, különös tekintettel az örökletes fruktóztolerancia tüneteinek jelentkezésére.

##### *Nátrium*

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz előretöltött fecskendőnként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

##### *Poliszorbát 80 (E433)*

Ez a gyógyszer 0,02 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A myeloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával egyazon napon adott filgrasztim biztonságossága és hatásossága nem bizonyított egyértelműen. A gyorsan osztódó myeloid sejtek myeloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt, a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kis számú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes bizonyítékok alapján a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoeticus növekedési faktorokkal és cytokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem vizsgáltak.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, ezért valószínűleg a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen kölcsönhatás káros lenne.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem, vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukcióra kifejtett toxicitást igazoltak. Nyulaknál a klinikai expozíciót sokszorosan meghaladó dózisok mellett, illetve anyai toxicitás jelenlétében fokozott embrióvesztést figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A szakirodalomban találhatók olyan közlemények, melyek szerint terhes nőknél kimutatták a filgrasztim átjutását a placentán.

A filgrasztim alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nem zárható ki az újszülötteket/csecsemőket érintő kockázat. A filgrasztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

##### Termékenység

A filgrasztim hím, illetve nőtényi patkányoknál nem befolyásolta a szaporodási teljesítményt vagy a termékenységet (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A filgrasztim kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A filgrasztim alkalmazását követően szédülés léphet fel (lásd 4.8 pont).

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A filgrasztim-kezelés során előforduló legsúlyosabb mellékhatások közé tartoznak: anaphylaxiás reakció, súlyos pulmonális mellékhatások (köztük az interstitialis pneumonia és ARDS), kapilláriszívárgás-szindróma, súlyos splenomegalia/lép-ruptura, a myelodysplasiás szindróma vagy leukaemia kialakulása SCN-ben szenvedő betegeknél, GvHD allogén csontvelő-transzplantációban vagy perifériás vér progenitor sejtjeinek transzplantációjában részesült betegeknél, valamint a sarlósejtes krízis sarlósejtes anémiában szenvedő betegeknél.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a láz, musculoskeletális fájdalom (beleértve a következőket: csontfájdalom, hátfájás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, végtagfájdalom, musculoskeletális fájdalom, musculoskeletális eredetű mellkasi fájdalom, nyaki fájdalom), anaemia, hányás és hányinger. Daganatos betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban a musculoskeletális fájdalom a betegek 10%-ánál enyhe vagy közepesen erős, a betegek 3%-ánál pedig erős volt.

##### A mellékhatások táblázatos listája

Az alábbi táblázatban bemutatott adatok a klinikai vizsgálatokban jelentett és a spontán bejelentés révén megismert mellékhatásokat ismertetik. Az egyes gyakorisági kategóriákban a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

## 2. Táblázat: A mellékhatások listája

| Szervrendszeri kategória (MedDRA)                               | Mellékhatások                                                               |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )                                              | Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )                                                                      | Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )                                                                                                                                                                                  | Ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )                                                                                  |
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                       |                                                                             | Sepsis<br>Bronchitis<br>Felső légúti fertőzések<br>Húgyúti fertőzések                                  |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                        |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Thrombocytopenia<br>Anaemia <sup>c</sup>                                    | Splenomegalia <sup>a</sup><br>Csökkent haemoglobinszint <sup>c</sup>                                   | Leukocytosis <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                | Lép-ruptura <sup>a</sup><br>Sarlósejtes anaemia<br>sarlósejtes krízissel<br>extramedullaris haemopoiesis               |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            |                                                                             |                                                                                                        | Túlérzékenység<br>Gyógyszer-túlérzékenység <sup>a</sup><br>Graft versus host betegség <sup>b</sup>                                                                                                                       | Anafilaxiás reakció                                                                                                    |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek               |                                                                             | Étvágycsökkenés <sup>c</sup><br>A vér emelkedett laktat-dehidrogenáz-szintje                           | Hyperurikaemia<br>A vér emelkedett húgysavszintje                                                                                                                                                                        | A vér csökkent glükózszintje<br>Álköszvény <sup>a</sup><br>(chondrocalcinosis-pirofoszfát)<br>Folyadék volumen zavarai |
| Pszichiátriai kórképek                                          |                                                                             | Álmatlanság                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                        |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Fejfájás <sup>a</sup>                                                       | Szédülés<br>Hypaesthesia<br>Paraesthesia                                                               |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                        |
| Érbetegségek és tünetek                                         |                                                                             | Hypertensio<br>Hypotensio                                                                              | Venoocclusiv betegség <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                       | Kapilláriszívargás-szindróma <sup>a</sup><br>Aortitis                                                                  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                                             | Haemoptysis<br>Dyspnoe<br>Köhögés <sup>a</sup><br>Oropharyngealis fájdalom <sup>a,c</sup><br>Epistaxis | Akut respiratorikus distressz szindróma <sup>a</sup><br>Légzési elégtelenség <sup>a</sup><br>Tüdőödéma <sup>a</sup><br>Tüdővérzés<br>Interstitialis tüdőbetegség <sup>a</sup><br>Tüdőinfiltrátum <sup>a</sup><br>Hypoxia |                                                                                                                        |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Hasmenés <sup>a, c</sup><br>Hányás <sup>a,e</sup><br>Hányinger <sup>a</sup> | Szájfájdalom<br>Székrekedés <sup>c</sup>                                                               |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                        |

| Szervrendszeri kategória (MedDRA)                                     | Mellékhatások                                                             |                                                                                                                                                  |                                                                                                  |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Nagyon gyakori (≥ 1/10)                                                   | Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)                                                                                                                       | Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)                                                                 | Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)                                                      |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                                |                                                                           | Hepatomegalia<br>Emelkedett alkalikusfoszfát-szint a vérben                                                                                      | Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint<br>Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint |                                                                                    |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia <sup>a</sup>                                                     | Kiütés <sup>a</sup><br>Erythema                                                                                                                  | Maculopapulosus kiütés                                                                           | Cutan vasculitis <sup>a</sup><br>Sweet-szindróma (akut lázas neutrofil dermatosis) |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Musculoskeletalis fájdalom <sup>c</sup>                                   | Izomgörcsök                                                                                                                                      | Osteoporosis                                                                                     | A csontsűrűség csökkenése<br>A rheumatoid arthritis exacerbatiója                  |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |                                                                           | Dysuria<br>Haematuria                                                                                                                            | Proteinuria                                                                                      | Glomerulonephritis<br>Vizelet-rendellenesség                                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Kimerültség <sup>a</sup><br>Nyálkahártyagyulladás <sup>a</sup><br>Pyrexia | Mellkasi fájdalom <sup>a</sup><br>Fájdalom <sup>a</sup><br>Asthenia <sup>a</sup><br>Rossz közérzet <sup>c</sup><br>Perifériás ödéma <sup>e</sup> | Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók                                                   |                                                                                    |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények        |                                                                           | Transzfúziós reakció <sup>e</sup>                                                                                                                |                                                                                                  |                                                                                    |

<sup>a</sup> Lásd a c. szakaszban (Kiválasztott mellékhatások leírása).

<sup>b</sup> Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegek esetén GvHD-ről és halálos kimenetelről számoltak be (lásd a c. szakaszban).

<sup>c</sup> Beleértve a következőket: csontfájdalom, hátfájás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, musculoskeletalis eredetű mellkasi fájdalom, nyaki fájdalom.

<sup>d</sup> A forgalomba hozatalt követően észlelt esetek olyan betegeknél, akiknél csontvelő-átültetést vagy PBPC-mobilizációt végeztek.

<sup>e</sup> A placebohoz képest a filgrasztimmal kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal előforduló, malignus megbetegedések vagy citotoxikus kemoterápia következményeivel összefüggésbe hozott mellékhatások.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Túlérzékenység*

Túlérzékenységi reakciókat, beleértve az anafilaxiát, kiütést, urticariát, angiooedemát, dyspnoét és hypotensiót jelentettek klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően, melyek a kezdő vagy azt követő dózisok alkalmazását követően léptek fel. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések az intravénás beadást követően. Néhány esetben a tünetek visszatértek a készítmény ismételt alkalmazásakor (rechallenge), amely ok-okozati összefüggésre utal. A filgrasztim alkalmazását véglegesen fel kell függeszteni a súlyos allergiás reakciót mutató betegeknél.

### *Pulmonalis mellékhatások*

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően a tüdőt érintő mellékhatásokról, többek között interstitialis tüdőbetegségről, tüdőödémáról és tüdőinfiltrátumról számoltak be, melyek következményeként néhány esetben akár halálos kimenetelű légzési elégtelenség vagy akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) alakult ki (lásd 4.4 pont).

### *Splenomegalia és lép-ruptura*

Splenomegalia és lép-ruptura eseteiről számoltak be a filgrasztim alkalmazását követően. Egyes esetekben a lép-ruptura halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

### *Kapilláriszívárgás-szindróma*

Granulocyta-kolónia-stimuláló faktor alkalmazása mellett kapilláriszívárgás-szindróma eseteiről számoltak be. Ezek általában előrehaladott malignus megbetegedésben, illetve szepszisben szenvedő, többféle kemoterápiás gyógyszert kapó vagy apheresis-kezelésben részesülő betegeknél fordultak elő (lásd 4.4 pont).

### *Cutan vasculitis*

Cutan vasculitisről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknél. A vasculitis mechanizmusa filgrasztim-kezelés alatt álló betegeknél nem ismert. Hosszú távú alkalmazás során cutan vasculitisről számoltak be SCN-ben szenvedő betegek 2%-ánál.

### *Leukocytosis*

A normál donorok 41%-ánál leukocytosis (fehérvérsejtszám  $> 50 \times 10^9/l$ ), míg a donorok 35%-ánál átmeneti thrombocytopenia (vérlemezkeszám  $< 100 \times 10^9/l$ ) volt megfigyelhető filgrasztim-kezelést és leukapheresist követően (lásd 4.4 pont).

### *Sweet-szindróma*

A filgrasztimmal kezelt betegeknél Sweet-szindróma (akut lázas neutrofil dermatosis) eseteiről számoltak be.

### *Álköszvény (chondrocalcinosis-pirofoszfát)*

A filgrasztimmal kezelt daganatos betegeknél álköszvény (chondrocalcinosis-pirofoszfát) jelentkezéséről számoltak be.

### *GvHD*

Allogén csontvelő-transzplantációban részesült, G-CSF-et kapó betegeknél graft-versus-host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.4 és 5.1 pont).

### Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegekkkel végzett klinikai vizsgálatokból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek és gyermekek körében, ami arra utal, hogy nincs életkorhoz kötött különbség a filgrasztim farmakokinetikájában. Az egyetlen következetesen jelentett nemkívánatos hatás a mozgásszervi fájdalom volt, ami nem tér el a felnőttpopulációban tapasztaltaktól.

Nincs elegendő adat a filgrasztim gyermekgyógyászati alanyoknál történő további értékeléséhez.

### Egyéb különleges betegcsoportok

## *Geriátriai alkalmazás*

A biztonságosság és a hatásosság tekintetében összességében nem figyeltek meg különbséget a 65 évesnél idősebb, valamint a fiatalabb felnőtt (18 évesnél idősebb), citotoxikus kemoterápiában részesülő vizsgálati alanyok között, illetve a klinikai tapasztalat során sem észleltek különbséget az idős és fiatal felnőtt betegek kezelésre adott reakciójában.

Nincs elegendő adat a filgrasztim geriátriai betegeknél, az egyéb engedélyezett javallataiban történő alkalmazásának értékeléséhez.

## *Gyermekgyógyászati SCN-betegek*

Krónikus filgrasztim-kezelésben részesülő, súlyos krónikus neutropeniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél csökkent csontsűrűségről és osteoporosisról számoltak be.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A filgrasztim-túladagolás hatásait még nem állapították meg. A filgrasztim-terápia felfüggesztése általában a keringő neutrofilek számának 50%-os csökkenését eredményezi 1–2 napon belül; a normál értékek 1–7 napon belül állnak helyre.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, kolóniastimuláló faktorok, ATC-kód: L03AA02

A Zefylti egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely a funkcionális neutrofilek termelődését és a csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF (filgrasztim) tartalmú Zefylti 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofileszámát, továbbá kismértékű monocyta-számnövekedést is előidéz. Néhány SCN-betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is; az ilyen betegek némelyikénél már a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofileszám emelkedésének mértéke dózisfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocitafunkciós tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilek száma 1-2 napon belül 50%-kal csökken, és 1–7 napon belül visszatér a normális szintre.

Citotoxikus kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél a filgrasztim alkalmazása a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikumhasználat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogén leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő-transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas állapotok, illetve dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő-transzplantációban részesülő betegeknél.

A filgrasztim akár monoterápiában, akár kemoterápia után alkalmazva mobilizálja a haemopoeticus progenitor sejteket a perifériás vérbe. Ezeket az autológ PBPC-ket ki lehet nyerni, és a nagy dózisú citotoxikus terápia után csontvelő-átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként infundálni lehet. A PBPC-infúzió felgyorsítja a haemopoeticus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve a vérzéses szövődmények kockázatának időtartamát és a thrombocyta-transzfúzió szükségességét.

A filgrasztim által mobilizált allogén PBPC-ket kapó betegek haematologiai regenerációja lényegesen gyorsabb volt, ami jelentősen lecsökkentette a vérlemezkeszám támogatás nélküli rendeződésének időtartamát az allogén csontvelő átültetéséhez képest.

A G-CSF allogén csontvelő-transzplantációt követő alkalmazását értékelő, egyik retrospektív európai vizsgálat azt vetette fel, hogy akut leukaemiában szenvedő betegeknél a G-CSF beadása után növekszik a GvHD kockázata, a kezeléssel összefüggő mortalitás (treatment related mortality; TRM) és a mortalitás. Egy másik, nemzetközi retrospektív vizsgálatban, amelyet akut és krónikus myelogen leukaemiás betegekkel végeztek, nem észleltek GvHD-ra, TRM-re és mortalitásra kifejtett hatást. Az allogén transzplantációs vizsgálatok metaanalízise, amely tartalmazta 9 prospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 esetkontroll-vizsgálat eredményeit, nem mutatott ki az akut GvHD, valamint a krónikus GvHD kockázatára, illetve a korai, kezeléssel összefüggő mortalitásra gyakorolt hatást.

### 3. Táblázat: Csontvelő-transzplantáció után végzett G-CSF-kezelést követően a GvHD relatív kockázata (95%-os konfidenciaintervallum [CI]) és a TRM

| Csontvelő-transzplantáció után végzett G-CSF-kezelést követően a GvHD relatív kockázata (95%-os CI) és a TRM |                        |      |                                |                      |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------|--------------------------------|----------------------|----------------------|
| Közlemény                                                                                                    | A vizsgálat időtartama | N    | Akut, II-IV-es súlyosságú GvHD | Krónikus GvHD        | TRM                  |
| Metaanalízis (2003)                                                                                          | 1986-2001 <sup>a</sup> | 1198 | 1,08<br>(0,87; 1,33)           | 1,02<br>(0,82; 1,26) | 0,70<br>(0,38; 1,31) |
| Európai retrospektív vizsgálat (2004)                                                                        | 1992-2002 <sup>b</sup> | 1789 | 1,33<br>(1,08; 1,64)           | 1,29<br>(1,02; 1,61) | 1,73<br>(1,30; 2,32) |
| Nemzetközi retrospektív vizsgálat (2006)                                                                     | 1995-2000 <sup>b</sup> | 2110 | 1,11<br>(0,86; 1,42)           | 1,10<br>(0,86; 1,39) | 1,26<br>(0,95; 1,67) |

<sup>a</sup> Az elemzés magában foglalja az ezen időszakban végzett, csontvelő-transzplantációval járó vizsgálatokat; néhány vizsgálatban GM-CSF-et alkalmaztak.

<sup>b</sup> Az elemzés magában foglalja az ezen időszakban csontvelő-transzplantáción átesett betegeket.

#### Filgrasztim használata a PBPC-k mobilizációjához normál donorok esetében, az allogén PBPC-transzplantációt megelőzően

Normál donorok esetében a 10 µg/ttkg/nap 4-5 egymást követő napon keresztül szubkután beadott dózis két leukapheresist követően  $\geq 4 \times 10^6$  CD34+-sejt/recipiens-testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé a donorok többségénél.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos congenitalis, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő betegeknél – gyermekeknél vagy felnőtteknél – az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkenti a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV-fertőzött betegeknél fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy myeloszuppresszív kezelés ütemezett adagolását. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV-fertőzött betegeknél fokozott mértékű lenne a HIV-replikáció.

Egyéb haemopoeticus növekedési faktorokhoz hasonlóan a G-CSF *in vitro* stimuláló hatást gyakorol a humán endothel sejtekre.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A filgrasztim-clearance elsődrendű farmakokinetikát követ mind szubkután, mind intravénás alkalmazást követően. A filgrasztim szérumeliminációs felezési ideje kb. 3,5 óra, a clearance kb. 0,6 ml/perc/kg. Autológ csontvelő-átültetésen átesett betegek 28 napos időtartamot is elérő folyamatos filgrasztim-infúziós kezelése során sem tapasztaltak gyógyszer-akkumulációt vagy jelentős változást az eliminációs felezési időben. Mind intravénás, mind szubkután alkalmazást követően pozitív lineáris összefüggés van a filgrasztim dózisa és szérumkoncentrációja között. Az ajánlott dózisok szubkután beadását követően a szérumkoncentráció 10 ng/ml felett maradt 8–16 órán keresztül. A eloszlási térfogat a vérben megközelítőleg 150 ml/kg.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A filgrasztimot legfeljebb 1 évig tartó, ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban értékelték, melyek során a várható farmakológiai hatásoknak tulajdonítható változásokat, többek között a leukocytaszám növekedését, a csontvelő myeloid hyperplasiáját, extramedullaris granulopoiesist és lépnagyobbodást figyeltek meg. Ezen eltérések mindegyike reverzibilisnek bizonyult a kezelés leállítása után.

A filgrasztim prenatalis fejlődésre gyakorolt hatását patkányoknál és nyulaknál vizsgálták. Az organogenesis időszaka alatt nyulaknak intravénásan beadott filgrasztim (80 µg/ttkg/nap) a megfigyelések szerint anyai toxicitást okozott és megnövelte a spontán vetélések, valamint a posztimplantációs veszteségek számát, csökkentette az alomban a túlélő egyedek átlagos számát, ezen kívül megfigyelhető volt a magzati testtömeg csökkenése is.

Az egyéb, referencia-gyógyszerhez hasonló filgrasztim-készítményekkel kapcsolatosan jelentett adatok alapján elsősorban a fentiekkel megegyező eredmények, valamint a foetalis malformációk fokozott mértékű jelentkezése volt megfigyelhető 100 µg/ttkg/nap, anyai toxicitást kiváltó dózis mellett, ami az 5 µg/ttkg/nap dózissal kezelt betegek szisztémás klinikai expozíciójának megközelítőleg 50–90-szeresét jelenti. Ebben a vizsgálatban az embryo-foetalis toxicitásra vonatkozó, megfigyelhető káros hatást nem okozó szint (No Observed Adverse Effect Level; NOAEL) 10 µg/ttkg/nap volt, ami a klinikai dózissal kezelt betegeknél megfigyelt szisztémás expozíció mintegy 3–5-szörösének felel meg.

Vemhes patkányoknál legfeljebb 575 µg/ttkg/nap dóziséig nem figyeltek meg anyai vagy magzati toxicitást. A perinatalis és szoptatási időszakban filgrasztimmal kezelt patkányok utódainál a külső differenciálódás késését és a növekedés lelassulását ( $\geq 20$  µg/ttkg/nap), valamint kismértékben csökkent túlélési arányt (100 µg/ttkg/nap) figyeltek meg.

A filgrasztim nem gyakorolt megfigyelhető hatást a hím vagy a nőstény patkányok termékenységre.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-acetát  
szorbit (E420)  
poliszorbát 80 (E433)  
injekcióhoz való víz  
nitrogéngáz

### 6.2 Inkompatibilitások

A Zefylti nem hígítható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

A hígított filgrasztim üvegen és műanyagon is adszorbeálódhat, kivéve, ha 50 mg/ml-es (5%-os) glükózoldattal lett hígítva (lásd a 6.6 pontot).

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitása 2–8 °C-on 24 órán át igazolt. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felbontás utáni tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelősségét képezik, ami általános esetben, 2–8 °C-on tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték el.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

A felhasználhatósági időtartamon belül és ambuláns alkalmazás céljából a beteg kiveheti a gyógyszert a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolhatja azt, legfeljebb egyszeri 72 óra időtartamon keresztül. Ezen időtartam lejártá után a gyógyszert nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe, hanem meg kell semmisíteni.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Rögzített, rozsdamentes acéltűvel és 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedő beosztásra (nagyobb beosztás 0,1 ml-enként, kisebb beosztás 0,025 ml-enként, 1 ml-ig) szolgáló nyomtatott jelöléssel ellátott (I. típusú üveg) előretöltött fecskendő.

0,5 ml oldatot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

A Zefylti 1 db előretöltött fecskendőt, illetve 5 db előretöltött fecskendőt tartalmazó egységcsomagban kapható, biztonsági tűvédővel vagy a nélkül.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Felhasználás előtt az oldatot vizuális ellenőrzésnek kell alávetni. Csak a tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni.

A Zefylti nem tartalmaz tartósítószert. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt a Zefylti előretöltött fecskendők kizárólag egyszeri alkalmazásra használatos eszközök.

Beadás előtti hígítás (opcionális)

A Zefylti szükség esetén 5%-os glükózzal hígítható.

Ajánlott, hogy a végső hígítás után a koncentráció semmilyen körülmények között ne legyen 0,2 millió egység (2 µg/ml) értéknél alacsonyabb.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió egység/ml-nél (15 µg/ml-nél) alacsonyabb koncentrációban adják, humán szérumalbumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml-es koncentráció.

Példa: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió egységnél (300 µg) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 20%-os (200 mg/ml) koncentrációjú humánalbumin-oldatot (Ph. Eur.) kell adni.

Ha a Zefyltit 5%-os glükózoldattal hígítják, az így elkészített oldat már kompatibilis üveggel, illetve polipropilénnel.

#### Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő használatát. Nyomja lassan és egyenletesen a dugattyút egészen addig, amíg be nem adta a teljes dózist, és a dugattyú tovább már nem nyomható. Húzza ki a betegből a fecskendőt oly módon, hogy közben továbbra is fenntartja a dugattyúra gyakorolt nyomást. A dugattyú elengedésekor a biztonsági tűvédő elfedi a tűt.

#### Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő kizárólag gyakorló orvos felügyelete mellett alkalmazható.

#### Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

CuraTeQ Biologics s.r.o  
Trtinova 260/1, Cakovice,  
19600, Praha,  
Csehország

### **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 12 February 2025

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2. pont).

**C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zefylti 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben  
filgrasztim

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 millió egység filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-es előretöltött fecskendőnként (0,6 mg/ml).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-acetát, poliszorbát 80 (E433), szorbit (E420), nitrogéngáz és injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció/infúzió

1 db előretöltött-fecskendő biztonsági tűvédővel.  
5 db előretöltött-fecskendő biztonsági tűvédővel.  
1 db előretöltött-fecskendő biztonsági tűvédő nélkül.  
5 db előretöltött-fecskendő biztonsági tűvédő nélkül.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Bőr alá történő beadásra vagy intravénás alkalmazásra.  
Ne rázza fel.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CuraTeQ Biologics s.r.o  
Trtinova 260/1, Cakovice,  
19600 Praha  
Csehország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zefylti 30 millió egység/0,5 ml

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ TŰVÉDŐVEL**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Zefylti 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió  
filgrasztim  
sc. vagy iv. alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0,5 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zefylti 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben  
filgrasztim

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48 millió egység filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-es előretöltött fecskendőnként (0,96 mg/ml).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-acetát, poliszorbát 80 (E433), szorbit (E420), nitrogéngáz és injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció/infúzió

1 db előretöltött-fecskendő biztonsági tűvédővel.  
5 db előretöltött-fecskendő biztonsági tűvédővel.  
1 db előretöltött-fecskendő biztonsági tűvédő nélkül.  
5 db előretöltött-fecskendő biztonsági tűvédő nélkül.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Bőr alá történő beadásra vagy intravénás alkalmazásra.  
Ne rázza fel.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CuraTeQ Biologics s.r.o  
Trtinova 260/1, Cakovice,  
19600 Praha  
Csehország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zefylti 48 millió egység/0,5 ml

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ TŰVÉDŐVEL**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Zefylti 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió  
filgrasztim  
sc. vagy iv. alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0,5 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Zefylti 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben**  
**Zefylti 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben**  
filgrasztim

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zefylti, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zefylti alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Zefyltit?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zefyltit tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a Zefylti, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zefylti a fehérvérsejtekre ható növekedési faktor (granulocita-stimuláló faktor) és a citokineknek nevezett gyógyszercsoportba tartozik. A növekedési faktorok olyan fehérjék, amelyek a szervezetben természetes körülmények között is termelődnek, de biotechnológiai úton is előállíthatók, gyógyszerként való felhasználás céljából. A Zefylti arra serkenti a csontvelőt, hogy több fehérvérsejtet termeljen.

A fehérvérsejtszám csökkenésének (neutropénia) számos oka lehet, és ebben az állapotban csökken a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezőképessége. A Zefylti stimulálja a csontvelőt, hogy az gyorsan új fehérvérsejteket termeljen.

A Zefylti alkalmazható:

- a fehérvérsejtek számának kemoterápia utáni növelésére, a fertőzések megelőzésének elősegítése érdekében;
- a fehérvérsejtek számának csontvelő-átültetés utáni növelésére, a fertőzések megelőzésének elősegítése érdekében;
- nagy dózisú kemoterápia előtt, hogy a csontvelő több őssejtet hozzon létre, amelyeket begyűjthetnek, majd a kezelés után visszajuttathatnak a szervezetébe. Ezeket a sejteket akár Öntől, akár donortól is vehetik. Az őssejtek ezután visszatérnek a csontvelőbe és vérsejteket állítanak elő;
- fehérvérsejtek számának növelésére, a fertőzések megelőzésének elősegítése érdekében, amennyiben súlyos, krónikus neutropéniában szenved;

- előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a fertőzések kockázatának csökkentése érdekében.

## **2. Tudnivalók a Zefylti alkalmazása előtt**

### **Ne alkalmazza a Zefyltit**

- ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Zefylti alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kérjük, szóljon kezelőorvosának a kezelés megkezdése előtt, ha:

- sarlósejtes vérszegénysége van, mivel a Zefylti sarlósejtes krízist okozhat.
- csontritkulásban szenved.

Kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának a Zefylti-kezelés során, **ha**:

- hirtelen kialakuló allergiás tüneteket tapasztal, például kiütést, viszketést vagy csalánkiütést a bőrön, megduzzad az arca, az ajka, a nyelve vagy más testrésze, légszomja van, sípoló légzése van, vagy nehezen vesz levegőt, ezek ugyanis a súlyos allergiás reakció (túlérzékenység) jelei lehetnek.
- megduzzad az arca vagy a bokája, vér jelenik meg a vizeletében vagy barna színű vizeletet ürít, vagy azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb vizeletet ürít (glomerulonefritisz).
- fájdalmat érez a has bal felső részén, a bal oldali bordák alatt vagy a bal vállcsúcsban (ezek a lép megnagyobbodásának, azaz a szplenomegáliának, illetve esetleg a lép megrepedésének tünetei lehetnek).
- szokatlan vérzést vagy vérömlenyt tapasztal (ezek a vérlemezkék számának csökkenését, a trombocitopéniát jelezhetik, amelyben csökken a vér alvadási képessége).

Daganatos betegeknél és egészséges donoroknál ritkán az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladását jelentették. A tünetek közé tartozhat a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és a gyulladásos markerek (vérvizsgálat során meghatározott) értékeinek emelkedése. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

### **Ha már nem reagál a filgrasztimra**

Ha azt tapasztalja, hogy a szervezete már nem reagál a filgrasztim-kezelésre vagy a kezelésre adott eddigi válaszreakció többé nem tartható fenn, kezelőorvosa ki fogja vizsgálni ennek okát, beleértve azt is, hogy az Ön szervezete termel-e olyan antitesteket, melyek semlegesítik a filgrasztim hatását.

Lehetséges, hogy kezelőorvosa alapos megfigyelés alatt akarja majd tartani Önt; lásd a betegtájékoztató 4. fejezetét.

Amennyiben súlyos krónikus neutropéniában szenved, lehetséges, hogy fennáll Önnél a vérrák (leukémia, mielodiszpláziás szindróma [MDS]) kialakulásának kockázata. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mekkora Önnél a vérrák kialakulásának kockázata, és hogy milyen vizsgálatokat kell elvégezni. Ha Önnél vérrák alakul ki vagy valószínű annak kialakulása, nem alkalmazhatja a Zefyltit, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítást adott.

Amennyiben Ön öszejtdonor, az életkora 16 és 60 év között kell, hogy legyen.

## **Legyen óvatos az olyan egyéb készítményekkel, amelyek stimulálják a fehérvérsejteket**

A Zefylti a fehérvérsejtek termelését serkentő készítmények családjába tartozik. Kezelőorvosának mindig fel kell jegyeznie, hogy Ön pontosan melyik gyógyszert alkalmazta.

## **Egyéb gyógyszerek és a Zefylti**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

## **Terhesség és szoptatás**

A Zefyltit nem vizsgálták terhes vagy szoptató nőknél.

A Zefylti alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön:

- terhes vagy szoptat;
- azt gondolja, hogy teherbe esett; vagy
- tervezi a gyermekvállalást.

Ha teherbe esik a Zefylti-kezelés alatt, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

Hacsak kezelőorvosa máshogy nem rendelkezik, a Zefylti alkalmazása esetén abba kell hagynia a szoptatást.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Zefylti kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Gépjárművezetés vagy gépek használata előtt javasolt kívánni, amíg kiderül, hogyan érzi magát a Zefylti beadása után.

## **A Zefylti nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz előretöltött fecskendőnként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **A Zefylti poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz**

Ez a gyógyszer 0,02 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként, A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

## **A Zefylti szorbitot (E420) tartalmaz**

Ez a gyógyszer 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz milliliterenként.

A szorbit (E420) fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktózintoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a Zefyltit?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozást végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

#### **Hogyan alkalmazzák a Zefyltit, és mennyit kell kapnom belőle?**

A Zefyltit rendszerint napi egyszeri injekcióként alkalmazzák, közvetlenül a bőr alatti szövetbe beadva (úgynevezett szubkután injekció). Adható naponta, lassú vénás injekcióban (más néven intravénás infúzióban) is. A szokásos adag az Ön betegségétől és testtömegétől függ. Kezelőorvosa elmondja, mennyi Zefyltit kell alkalmazni Önnél.

Azoknál a betegeknél, akik kemoterápia után csontvelő-átültetésben részesülnek:

Normál esetben legalább 24 órával a kemoterápia után, és legalább 24 órával a csontvelő-átültetés után kapja meg a Zefylti első adagját.

Ön vagy a gondozását végző személyek elsajátíthatják a szubkután injekció beadásának módját, így a kezelést otthonában folytathatja. Azonban addig ne kísérelje meg beadni az injekciót, amíg az egészségügyi ellátását végző személy megfelelő képzésben nem részesítette.

#### **Mennyi ideig kell alkalmaznom a Zefyltit?**

Addig kell alkalmaznia a Zefyltit, amíg helyre nem áll a fehérvérsejtszáma. Rendszeres vérvizsgálatokkal fogják ellenőrizni a szervezetében található fehérvérsejtek számát. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy mennyi ideig kell Zefyltit alkalmaznia.

#### **Alkalmazása gyermekeknél**

A Zefyltit kemoterápiát kapó, vagy nagyon alacsony fehérvérsejtszámú (neutropéniás) gyermekek kezelésére alkalmazzák. Kemoterápiát kapó gyermekeknél az adagolás megegyezik a felnőttekével.

#### **Ha az előírtnál több Zefyltit alkalmazott**

Ne emelje meg a kezelőorvosa által előírt adagot. Ha úgy gondolja, hogy az előírtnál többet alkalmazott, a lehető leghamarabb keresse fel kezelőorvosát.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Zefyltit**

Ha elmaradt egy injekció beadása, vagy túl keveset adott be injekció formájában, a lehető leghamarabb vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával. Ne alkalmazzon dupla adagot a kihagyott adagok pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal **szóljon kezelőorvosának**, ha a kezelés alatt:

- allergiás reakciót tapasztal, ideértve a következőket: gyengeség, vérnyomáscsökkenés, nehézlégzés, arcduzzanat (anafilaxia), bőrkiütés, viszkető kiütések (csalánkiütés), az arc, az ajak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata (angioödéma) vagy légszomj (diszpnoé).

- amennyiben köhögést, lázat és nehézlégzést (diszpnoét) tapasztal, ezek ugyanis az akut légzési distressz szindróma (ARDS) jelei lehetnek.
- amennyiben vesekárosodást (glomerulonefritist) tapasztal. A filgrasztimot kapó betegeknél vesekárosodást tapasztaltak. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha megduzzad az arca vagy a bokája, vér jelenik meg a vizeletében vagy barna színű vizeletet ürít, vagy azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb vizeletet ürít.
- ha az alábbi mellékhatások valamelyike vagy azok közül egyszerre több is jelentkezik Önnél:
  - vizenyő és duzzadás, mely ritkább vizeletürítéssel járhat, légzési nehézség, a has duzzadása és teltségérzés, valamint általános fáradtságérzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki.
 Ezek az úgynevezett „kapilláriszivárgás-szindróma” tünetei lehetnek, ami a vér hajszálerekből testbe történő szivárgását okozza, és azonnali orvosi ellátást igényel.
- amennyiben a következő tünetek bármilyen kombinációját tapasztalja:
  - láz, hidegrázás vagy hidegérzet, magas pulzusszám, zavartság vagy dezorientáltság, légszomj, rendkívüli fájdalom vagy kellemetlen érzés és nyirkos vagy izzadt bőr.
 Ezek a szepszis (vagy vérmérgezés) nevű állapot tünetei lehetnek. Ez egy súlyos fertőzés, ami gyulladásos választ idéz elő az egész testben, és ami életveszélyes lehet, így azonnali orvosi ellátást tesz szükségessé.
- amennyiben fájdalmat észlel a has bal felső részén, a bal oldali bordák alatt vagy a bal vállcsúcsban, ezek ugyanis a léppel kapcsolatos problémát (a lép megnagyobbodása, azaz szplenomegália, illetve a lép megrepedése) jelezhetnek.
- amennyiben súlyos krónikus neutropénia miatt kezelik és véres a vizelete (hematuria). Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti vizeletét, ha ilyen mellékhatást észlel, vagy ha fehérjét találnak a vizeletében (proteinuria).

A filgrasztim alkalmazásának gyakori mellékhatása az izom- vagy csontfájdalom (muszkuloszkeletális fájdalom), amely enyhíthető a szokásosan alkalmazott fájdalomcsillapító gyógyszerek (analgetikumok) alkalmazásával. Az összejt- vagy csontvelő-beültetésen átesett betegeknél úgynevezett kilökődési reakció (Graft versus Host Disease [GvHD]) következhet be. Ez a donorsejtek reakciója a befogadó beteg szervezetével szemben. Ennek jelei és tünetei többek között a tenyéren vagy a talpon megjelenő kiütések, a szájbán, belekben, májban, bőrön vagy szemtájékon, tüdőben, hüvelyben és ízületekben kialakuló fekélyek, sebek.

Normál összejtdonoroknál tapasztalhatják a fehérvérsejtek számának emelkedését (leukocitózis) és a vérlemezkék számának csökkenését. Ez csökkenti a vér alvadási képességét (trombocitopénia). Ezeket kezelőorvosa folyamatosan figyelni fogja.

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- a vér alvadását lehetővé tévő vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia)
- alacsony vörösvértestszám (anémia)
- fejfájás
- hasmenés
- hányás
- hányinger
- szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása (alopécia)
- fáradtság (kimerültség)
- a száj és a végbélnyílás közötti tápcsatorna felületének kisebesedése és duzzanata (nyálkahártya-gyulladás)
- láz

**Gyakori mellékhatások** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a tüdő felszínét fedő nyálkahártya gyulladása (hörgőhurut, bronhitisz)
- felső légúti fertőzés
- húgyúti fertőzés
- étvágycsökkenés
- álmatlanság (inszomnia)
- szédülés

- az érzékszervek csökkent érzékenysége, különösen a bőr esetén (hipesztézia)
- a kezek vagy lábak bizsorgése vagy zsibbadása (paresztézia)
- alacsony vérnyomás (hipotenzió)
- magas vérnyomás (hipertenzió)
- köhögés, vér felköhögése (hemoptíza)
- száj- és torokfájdalom (orofaringeális fájdalom)
- orrvérzés (episztaxis)
- székrekedés
- szájüregi fájdalom
- a máj megnagyobbodása (hepatomegalia)
- bőrkiütés
- bőrpír (eritéma)
- izomgörcs
- vizeletürítéskor jelentkező fájdalom (dizúria)
- mellkasi fájdalom
- fájdalom
- általános gyengeség (asztenia)
- általános rossz közérzet
- a kezek és lábak duzzadása (perifériás ödéma)
- bizonyos enzimek szintjének növekedése a vérben
- vérkémiai értékek megváltozása
- transzfúziós reakció

**Nem gyakori mellékhatások** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek számának emelkedése (leukocitózis)
- allergiás reakció (túlérzékenység)
- a beültetett csontvelő kilökődése (graft versus host betegség)
- a vér magas húgysavszintje, ami köszvényt okozhat (hiperurikémia) (emelkedett húgysavszint a vérben)
- a máj kis visszereinek elzáródása miatt bekövetkező májkárosodás (venookkluzív betegség)
- a tüdők légzőszemjatek eredményező működési zavara (légszemi elégtelenség)
- a tüdő duzzanata és/vagy folyadék a tüdőben (tüdőödéma)
- a tüdő kötőszövetének gyulladása (intersticiális tüdőbetegség)
- kóros mellkasröntgenlelet (tüdőbeszűródés)
- tüdővérzés (pulmonális vérzés)
- az oxigénfelszívódás elmaradása a tüdőben (hipoxia)
- dudoros bőrkiütés (makulopapuláris kiütés)
- a csontok sűrűségének csökkenésével, azok gyengébbé, törékenyebbé válásával és a törés valószínűségének emelkedésével járó betegség (csonttritkulás, osteoporózis)
- az injekció beadásának helyén jelentkező reakció

**Ritka mellékhatások** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- erős csont-, mellkas-, bél- vagy ízületi fájdalom (sarlósejtes anémia sarlósejtes krízissel)
- hirtelen kialakuló, életet veszélyeztető allergiás reakció (anafilaxiás reakció)
- az ízületek duzzanata és fájdalma, amely a köszvényben tapasztalhatóhoz hasonló (álköszvény)
- a szervezet folyadékháztartásának megváltozása, amely vizenyős duzzanatot okozhat (folyadékterfogat eltérések)
- a bőr véreinek gyulladása (után vaszkulitisz)
- szilvakék, a bőrből kiemelkedő, fájdalmas kiütések a végtagokon és esetenként az arcon, illetve a nyakon, amelyek lázzal járnak (Sweet-szindróma)
- a reumás ízületi gyulladás súlyosbodása
- a vizelet szokatlan megváltozása
- csökkent csontsűrűség
- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladása, lásd 2. pont
- csontvelőn kívüli véresejtekpződés (extramedulláris hemopoézis).

## Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Zefyltit tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

A felhasználhatósági időtartamon belül és ambuláns alkalmazás céljából a beteg kiveheti a gyógyszert a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolhatja azt, legfeljebb egyszeri 72 óra időtartamon keresztül. Ezen időtartam lejártá után a gyógyszert nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe, hanem meg kell semmisíteni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat zavaros, vagy szilárd részecskék láthatók benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Zefylti?

- Zefylti 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió: 30 millió egység (300 µg) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-ben, előretöltött fecskendőnként (megfelel 0,6 mg/ml-nek).
- Zefylti 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió: 48 millió egység (480 µg) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-ben, előretöltött fecskendőnként (megfelel 0,96 mg/ml-nek).
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát, szorbit (E420), poliszorbát 80 (E433), nitrogéngáz és injekcióhoz való víz. Lásd a 2. pontot: „A Zefylti szorbitot (E420), poliszorbát 80-at (E433) és nátriumot tartalmaz”.

### Milyen a Zefylti külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zefylti tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldatos injekció/infúzió, amely üvegből készült előretöltött fecskendőben kerül forgalomba, (rozsdamentes acél) injekciós tűvel, valamint biztonsági tűvédővel vagy biztonsági tűvédő nélkül.

A Zefylti 1 db vagy 5 db előretöltött fecskendőt (biztonsági tűvédővel vagy biztonsági tűvédő nélkül) tartalmazó kiszerelésben kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Csehország

## Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

### **België/Belgique/Belgien**

Aurobindo NV/SA  
Tel/Tél: +32 24753540

### **България**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **Česká republika**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **Danmark**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **Deutschland**

PUREN Pharma GmbH Co. KG  
Phone: + 49 895589090

### **Eesti**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **Ελλάδα**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **España**

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

### **France**

ARROW GENERIQUES  
Phone: + 33 4 72 72 60 72

### **Hrvatska**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **Lietuva**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Aurobindo NV/SA  
Tel/Tél: +32 24753540

### **Magyarország**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **Malta**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **Nederland**

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

### **Norge**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **Österreich**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

### **Polska**

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

### **Portugal**

Generis Farmaceutica S. A  
Phone: +351 21 4967120

### **România**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Ireland**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Ísland**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Italia**

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

**Κύπρος**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Latvija**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Slovenija**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Slovenská republika**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Suomi/Finland**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Sverige**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma 2025. szeptember**

**Egyén információforrások**

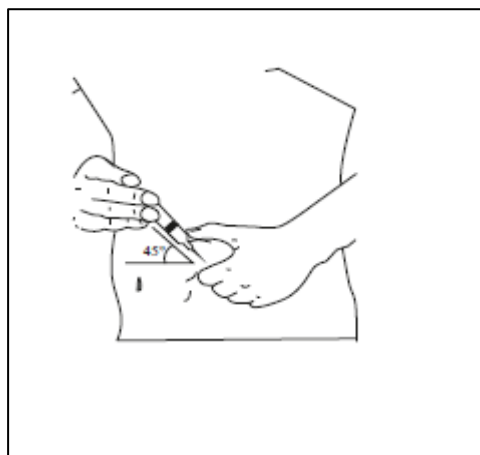
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

---

**Utasítások az injekció önmagának történő beadásához**

Ez a rész információkat tartalmaz arról, hogy miként adhatja be magának a Zefylti injekciót. **Fontos, hogy ne próbálja beadni magának az injekciót addig, amíg kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől nem kapta meg az ehhez szükséges speciális kiképzést.** A Zefylti biztonsági tűvédővel van ellátva, és ennek használatát kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja Önnek mutatni. Ha nem biztos abban, hogyan kell beadnia a készítményt vagy bármilyen egyéb kérdése van, kérjen segítséget kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

1. Mosson kezét.
2. Vegye ki a fecskendőt a csomagolásból, és vegye le az injekciós tű védőkupakját. A fecskendőn jelölések láthatók, hogy szükség esetén lehetősége legyen arra, hogy a készítménynek csak egy részét alkalmazza. Minden jelölés 0,025 ml-nek felel meg. A készítmény részleges felhasználása esetén a befecskendezés előtt nyomja ki a fecskendőből a felesleges oldatot.
3. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén látható lejárat időt (EXP). Ne használja fel a készítményt, ha a feltüntetett időpont (a feltüntetett hónap utolsó napja) már elmúlt.
4. Ellenőrizze a Zefylti oldat küllemét. Tiszta és színtelen folyadéknak kell lennie. Tilos felhasználni a készítményt, ha elszíneződik, zavaros lesz, vagy szilárd részecskék láthatók benne.
5. Alkoholos kendővel tisztítsa meg a befecskendezés helyén a bőrt.
6. Csípje a bőrt hüvelykujja és mutatóujja közé.
7. Gyors, határozott mozdulattal szúrja be a tűt az összecsispított bőrredőbe.



8. Tartsa a bőrét az ujjai közt összecsiszpve, közben lassan és egyenletesen nyomja be a dugattyút, addig, amíg a teljes adagot be nem adta, és a dugattyút már nem lehet tovább nyomni. Ne engedje el a dugattyút.
9. A folyadék befecskendezése után távolítsa el a fecskendőt a bőrből, de közben tartsa lenyomva a dugattyút, majd engedje el a bőrt.
10. Engedje el a dugattyút. A biztonsági tűvédő gyorsan el fogja fedni a tűt.
11. Helyezzen a hulladékba minden felhasználatlan gyógyszert vagy hulladékanyagot. Egy fecskendő csak egy injekció beadására használható.

---

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Felhasználás előtt az oldatot vizuális ellenőrzésnek kell alávetni. Csak a tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni. Felhasználás előtt ellenőrizze a fecskendőt, és csak akkor használja, ha teljesen ép, nincsenek rajta repedések vagy törések, a tűvédő ép és megfelelően rögzítve van, valamint a tű nem áll szabadon, és nem hajlott el.

A fagyponthoz alatti véletlen hőmérséklet-expozíció nem gyakorol káros hatást a Zefylti stabilitására.

A Zefylti fecskendő egy kizárólag egyszer használatos eszköz.

Hígítás beadás előtt (opcionális)

Amennyiben szükséges, a Zefylti 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükózoldattal hígítható. A Zefyltit tilos nátrium-klorid-oldattal hígítani.

Ajánlott, hogy a hígítást követő végső koncentráció semmilyen körülmények között ne legyen kisebb, mint 0,2 millió egység/ml (2 µg/ml).

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió egység/ml-nél (15 µg/ml-nél) kisebb koncentrációban adják, humán szérumalbumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml-es koncentráció.

Példa: 20 ml-es végső térfogat mellett a 30 millió egységnél (300 µg) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humánszérumalbumin-oldatot (Ph. Eur.) kell adni.

Ha a filgrasztimot 50 mg/ml-es (5%-os) glükózoldattal hígítják, az így elkészített oldat már kompatibilis üveggel és polipropilénnel.

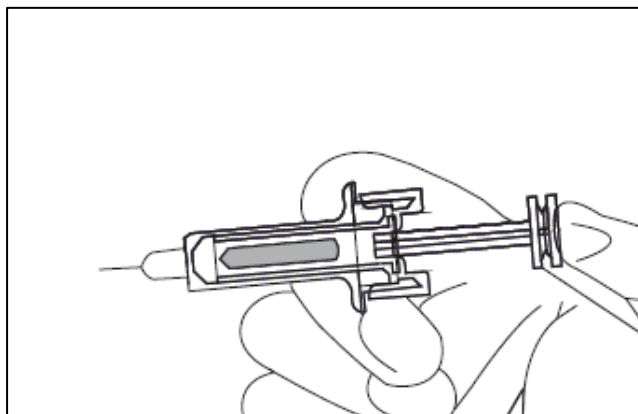
Hígítás után: A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitása 2–8 °C-on 24 órán át igazolt. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben

nem használják fel azonnal, a felbontás utáni tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelősségét képezik, ami általános esetben, 2–8 °C-on tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték el.

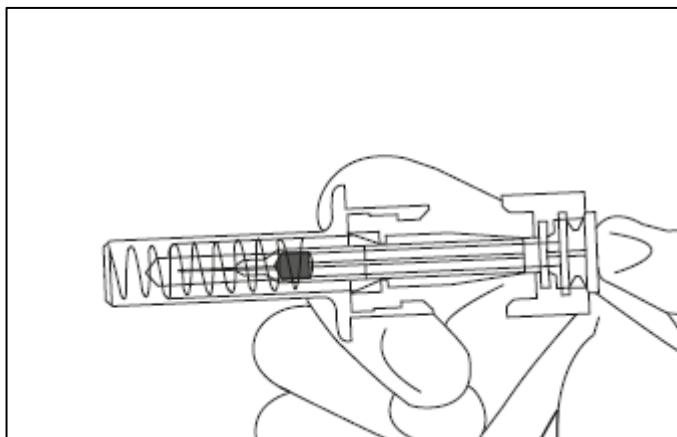
Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági UltraSafe Passive tűvédővel.

Az előretöltött fecskendő, a tű okozta sérülések elkerülése érdekében UltraSafe Passive tűvédővel rendelkezik. Az előretöltött fecskendő kezelése során mindig tartsa a kezét a tű mögött.

1. Adja be az injekciót a fent leírt technika segítségével.
2. A fecskendőt a peremnél fogva nyomja be a dugattyút, egészen addig, amíg a teljes adag beadásra kerül. A passzív tűvédő NEM aktiválódik addig, amíg a TELJES adagot be nem adta.



3. Távolítsa el a fecskendőt a bőrből, majd engedje el a dugattyút, és hagyja, hogy a tű felfelé mozduljon, amíg a tű teljes egészében védve lesz és rögzül a helyén.



### Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.