

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Zefylti 30 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
Zefylti 48 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Zefylti 30 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu.

Hver ml af lausn inniheldur 60 milljón einingar (ME) (jafngildir 600 míkrogrömmum [μg]) filgrastim*.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 ME (jafngildir 300 μg) filgrastim í 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 96 milljón einingar (ME) (jafngildir 960 míkrogrömmum [μg]) filgrastim*
Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 ME (jafngildir 480 μg) filgrastim í 0,5 ml (0,96 mg/ml).

* Filgrastim (raðbrigða metíónýl kyrningavaxtarþáttur manna) er framleiddur í *Escherichia coli* frumum með raðbrigða erfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausninni inniheldur 0,04 mg af pólýsorbit 80 (E433) og 50 mg af sorbitól (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus eða örlítið gulleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zefylti er ætlað að draga úr lengd daufkyrningafæðar og tíðni daufkyrningafæðar ásamt hita hjá sjúklingum sem fá viðurkennda frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð við illkynja sjúkdómi (að undanskildu hægfara mergfrumuhvítblæði og mergmisþroskaheilkenni) og til að draga úr lengd daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi (myeloablative) meðferð á undan beinmergsígræðslu þegar talin er aukin hættu á langvarandi, alvarlegri daufkyrningafæð.

Öryggi og verkun Zefylti er sambærileg hjá börnum og fullorðnum sem fá frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð.

Zefylti er ætlað til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (mobilisation of peripheral blood progenitor cells [PBPCs]).

Hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum með alvarlega meðfædda, lotubundna eða daufkyrningafæð af óþekktum orsökum (ideopathic), með heildardaufkyrningafjölda (Absolute Neutrophil Count, ANC) sem nemur $\leq 0,5 \times 10^9/l$ og sögu um alvarlegar eða síendurteknar sýkingar er langtíma lyfjagjöf með Zefylti ætluð til að auka daufkyrningafjölda og draga úr tíðni og tímalengd sýkingatengdra aukaverkana.

Zefylti er notað í meðferð við langvarandi daufkyrningafæðar (ANC jafnt og eða minna en $1 \times 10^9/l$), hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu, til að draga úr hættu á bakteríusýkingum þegar önnur úrræði til að ná stjórn á daufkyrningafæð eiga ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Filgrastin meðferð á aðeins að gefa í samráði við sérfræðideild á sviði krabbameinslækninga sem hefur reynslu á sviði meðferðar með kyrningavaxtaþætti (G-CSF) og blóðsjúkdómafræðum og býr yfir nauðsynlegum greiningarbúnaði til slíkra meðferða. Losunar- og söfnunaraðgerðirnar skal framkvæma í samráði við krabbameins- og blóðsjúkdómamiðstöð með viðunnandi reynslu á þessu sviði og aðstöðu til að hafa eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

Skammtar

Ráðlagður skammtur af filgrastimi er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag. Fyrsta skammtinn af filgrastimi skal gefa í fyrsta lagi 24 klst. eftir meðferð með frumuskemmandi krabbameinslyfjum. Í slembuðum klínískum rannsóknum var notaður skammtur sem nam 230 µg/m²/dag (4 til 8,4 µg/kg/dag) undir húð.

Daglegri gjöf filgrastims skal halda áfram fram yfir lægsta gildi daufkyrninga og þangað til daufkyrningar hafa náð eðlilegum gildum á nýjan leik. Eftir viðurkenndar krabbameinslyfjameðferðir við æxlum, eitlaæxlum og eitilfrumuhvítblæði þarf allt að 14 daga meðferð til að fullnægja þessum skilyrðum. Eftir innleiðslu- og upprætingarmeðferð (induction and consolidation treatment) við bráðu mergfrumuhvítblæði getur þurft talsvert lengri meðferð (allt að 38 daga), allt eftir tegund, skömmtum og ágætlun þeirrar frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar sem notuð er.

Hjá sjúklingum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð sést skammvinn hækkun daufkyrninga, yfirleitt 1-2 dögum eftir að meðferð með filgrastimi hefst. Þrátt fyrir það er nauðsynlegt að halda áfram filgrastim meðferð þar til magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarki og náð eðlilegum gildum til að viðhalda virkni meðferðarinnar. Ekki er mælt með að filgrastim meðferð sé hætt áður en magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarki.

Lyfjagjöf

Gefa má filgrastim með inndælingu undir húð daglega eða sem daglegt innrennsli í bláæð, þynnt í 5% glúkósalausn og gefið á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Yfirleitt er æskilegra að gefa lyfið með inndælingu undir húð. Niðurstöður rannsóknar þar sem gefinn var einn skammtur gefa vísbendingu um að sé lyfið gefið í bláæð geti það stýtt þann tíma sem verkun lyfsins varir. Ekki liggur fyrir hvert klínískt mikilvægi þessa er þegar gefnir eru fleiri skammtar. Val íkomuleiðar fer eftir klínískum aðstæðum hverju sinni.

Sjúklingar sem hafa fengið beinmergsígræðslu í kjölfar beinmergseyðingar (myeloablatvetherapy)

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af filgrastimi er 1 ME (10 µg)/kg/dag. Fyrsta skammtinn af Zefylti skal gefa a.m.k. 24 klst. eftir frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð og a.m.k. 24 klst. eftir beinmergsinnrennsli.

Þegar lægsta gildi daufkyrninga er náð skal títra dagsskammt filgrastims eftir gildi daufkyrninga sem hér segir:

Tafla 1: daglegur skammtur af filgrastim með hliðsjón af svörun daufkyrninga

Magn daufkyrninga	Skammtaaðlögun með Zefylti
$> 1 \times 10^9/l$ í þrjá daga samfleytt	Minnka í 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Síðan, ef ANC helst $> 1 \times 10^9/l$ í þrjá daga í viðbót	Hætta filgrastim meðferð
Ef ANC lækkar í $< 1 \times 10^9/l$ meðan á meðferð stendur skal auka Zefylti skammtinn að nýju samkvæmt skrefunum hér að ofan	
ANC = heildarfjöldi daufkyrninga	

Lyfjagjöf

Gefa má filgrastim sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða 24 klst. eða með samfelldu innrennsli undir húð í 24 klst. Þynna skal Zefylti í 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, hjá sjúklingum sem undirgangast mergbælandi eða mergeyðandi meðferð, sem síðan gangast undir ígræðslu samgena (autologous) stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Skammtar

Ráðlagður skammtur af filgrastimi þegar það er notað eitt og sér til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, er 1 ME (10 µg)/kg/dag í 5 til 7 daga í röð. Tímasetning hvítfrumusöfnunar (leukapheresis): Oft nægir hvítfrumusöfnun einu sinni eða tvisvar sinnum á 5. eða 6. degi. Undir öðrum kringumstæðum getur frekari hvítfrumusöfnun verið nauðsynleg. Halda skal áfram að gefa filgrastim skammta allt til síðustu hvítfrumusöfnunar.

Ráðlagður skammtur af filgrastimi til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir mergbælandi krabbameinslyfjameðferð er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag, frá fyrsta degi eftir að lyfjameðferð líkur þar til að magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarksgildi og náð eðlilegum mörkum að nýju. Hvítfrumusöfnun skal fara fram á tímabilinu þegar ANC hækkar úr $< 0,5 \times 10^9/l$ í $> 5 \times 10^9/l$. Hjá sjúklingum sem hafa ekki gengist undir umfangsmikla krabbameinslyfjameðferð dugar ein hvítfrumusöfnun oft. Undir öðrum kringumstæðum er mælt með frekari hvítfrumusöfnun.

Lyfjagjöf

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið þegar það er notað eitt og sér:

Gefa má filgrastim sem samfelldu innrennsli undir húð í 24 klst eða sem inndælingu undir húð. Þegar lyfið er gefið með innrennsli skal þynna filgrastim í 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir mergbælandi krabbameinslyfjameðferð:

Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum, fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna.

Skammtar

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa filgrastim í 1 ME (10 µg)/kg skömmtum á dag í 4 til 5 daga samfleytt. Hvítfrumusöfnun skal

hefjast á 5. degi og halda áfram til dags 6 sé þess þörf til að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum fyrir hvert kg af líkamsþyngd mergþegans.

Lyfjagjöf

Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (Severe Chronic Neutropenia, SCN)

Skammtar

Meðfædd daufkyrningafæð: Ráðlagður byrjunarskammtur er 1,2 ME (12 µg)/kg/dag, gefinn sem einn skammtur eða sem dreifðir skammtar.

Sjálfvakin eða lotubundin daufkyrningafæð: Ráðlagður byrjunarskammtur er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag, gefinn sem einn skammtur eða sem dreifðir skammtar.

Skammtaaðlögun: Filgrastim skal gefið daglega sem inndæling undir húð þar til fjöldi daufkyrninga er orðinn hærri en $1,5 \times 10^9/l$ og helst stöðugt yfir þeim mörkum. Þegar þessum árangri hefur verið náð skal finna þann lágmarksskammt sem viðheldur þessu gildi. Langtíma dagleg lyfjagjöf er nauðsynleg til að viðhalda viðunandi gildi daufkyrninga. Eftir 1 til 2 vikna meðferð má tvöfalda eða helminga byrjunarskammtinn eftir svörun sjúklings. Eftir þann tíma má aðlaga skammtinn einstaklingsbundið á 1 til 2 vikna fresti til að viðhalda meðalfjölda daufkyrninga á milli $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að hækka skammta hraðar hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum sýndu 97% sjúklinga, sem svöruðu meðferðinni, fullkomin viðbrögð við skömmtum sem voru ≤ 24 µg/kg/dag. Langtímaöryggi filgrastim skammta stærri en 24 µg/kg/dag hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð hefur ekki verið staðfest.

Lyfjagjöf

Meðfædd, sjálfvakin eða lotubundin daufkyrningafæð: Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

Hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Skammtar

Til meðferðar á daufkyrningafæð

Ráðlagður upphafsskammtur af filgrastimi er 0,1 ME (1 µg)/kg/dag og skal auka skamma smám saman í mest 0,4 ME (4 µg)/kg/dag þar til eðlilegt magn daufkyrninga næst og helst stöðugt ($ANC > 2 \times 10^9/l$). Í klínískum rannsóknum hafa yfir 90% sjúklinga svarað þessum skömmtum og miðgildi þess þar til fjöldi daufkyrninga var orðinn eðlilegur var 2 dagar.

Lítill hópur sjúklinga (innan við 10%) þurftu skammta sem námu allt að 1 ME (10 µg)/kg á dag til að ná eðlilegum fjölda daufkyrninga.

Til að viðhalda eðlilegu magni daufkyrninga:

Þegar daufkyrningafæð hefur verið snúið við skal finna þann lágmarksskammt sem viðheldur eðlilegum fjölda daufkyrninga. Mælt er með því að byrjað sé á að breyta skammtinum í 30 ME (300 µg)/dag sem gefinn er annan hvern dag. Frekari breytingar á skömmtum gætu verið nauðsynlegar, eftir ANC-gildi sjúklings, til að halda fjölda daufkyrninga yfir $2 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum þurfti 30 ME (300 µg) skammta á dag, 1 til 7 daga í viku, til að viðhalda $ANC > 2 \times 10^9/l$, þar sem miðgildi skammtatíðni var 3 dagar í viku. Langtíma notkun lyfsins kann að vera nauðsynleg til að viðhalda $ANC > 2 \times 10^9/l$.

Lyfjagjöf

Meðferð við dauðkyrningafæð eða þegar reynt er að viðhalda eðlilegum dauðkyrningafjölda: Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á filgrastimi hafa haft lítinn fjölda aldraðra sjúklinga í úrtakinu en ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á þessum hópi og því er ekki hægt að gefa sérstakar ráðleggingar um skammtastærð fyrir hann.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir á áhrifum filgrastims á sjúklinga með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa sýnt svipuð lyfhrif og lyfjahvörf og hjá heilbrigðum einstaklingum. Breytingar á skömmtum eru óþarfar hjá þessum sjúklingum.

Notkun handa börnum með alvarlega, langvarandi dauðkyrningafæð og krabbamein

65% sjúklinga í klínísku rannsókninni á alvarlegri, langvarandi dauðkyrningafæð voru undir 18 ára aldri. Virkni meðferðar var skýr fyrir þennan aldurshóp, sem innihélt flesta sjúklinga með meðfædda dauðkyrningafæð. Enginn munur kom fram á öryggi meðferðar hjá börnum sem fengu meðferð við alvarlegri, langvarandi dauðkyrningafæð.

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum benda til þess að verkun og öryggi filgrastims sé svipað hjá börnum og fullorðnum sem sæta frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Ráðlagðir skammtar fyrir börn eru þeir sömu og hjá fullorðnum sem fá mergbælandi frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur fyrir allar ábendingar

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.m.t. bráðafnæmi, við upphaflega meðferð eða síðari meðferðir hjá sjúklingum sem fá meðferð með filgrastimi. Hætta á meðferð með filgrastimi fyrir fulltögl allt hjá sjúklingum með ofnæmi sem skiptir máli klínískt. Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir filgrastimi eða pegfilgrastimi mega ekki fá filgrastim.

Aukaverkanir á lungu

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lungu, einkum millivefslungnasjúkdómi, eftir notkun kyrningavaxtarþátta (G-CSF). Vera má að sjúklingar með nýlega sögu um lungnaíferð eða lungnabólgu séu í meiri hættu. Einkenni frá lungum, til dæmis hósti, hiti og mæði, ásamt myndgreiningu sem sýnir lungnaíferð, sem og versnandi lungnastarfsemi geta verið fyrstu vísbendingar um brátt andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome [ARDS]). Stöðva skal meðferð með filgrastimi og veita viðeigandi meðferð.

Nýrahnoðrabólga

Greint hefur verið frá nýrahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fá filgrastim og pegfilgrastim. Yfirleitt gekk nýrahnoðrabólga til baka eftir að skammtar voru minnkaðir eða notkun filgrastims eða pegfilgrastims var hætt. Mælt er með því að framkvæma reglulegar þvagrannsóknir.

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá háráðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, eftir gjöf kyrningavaxtarþáttar (G CSF), en það einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmínlækkun, bjúg og blóðstyrkt (hemoconcentration). Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá einkenni háráðalekaheilkennis og veita þeim hefðbundna einkennameðferð sem gæti falið í sér gjörgæslumeðferð (sjá kafla 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá miltisstækkun sem yfirleitt er einkennalaus og tilvikum um miltisrof hjá sjúklingum og heilbrigðum gjöfum eftir gjöf filgrastims. Sumum tilvik miltisrofs voru banvæn. Því skal fylgjast náið með stærð milta (t.d. klínísk skoðun, ómskoðun). Íhuga skal möguleika á miltisrofi hjá gjöfum og/eða sjúklingum sem greina frá verkjum vinstra megin í ofanverðu kviðarholi eða verkjum efst í öxl. Skammtaminnkun reyndist geta dregið úr eða stöðvað miltisstækkunina hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð en hjá 3% sjúklinga reyndist brotnám milta nauðsynlegt.

Illkynja frumvöxtur

Kyrningavaxtarþáttur getur örvað vöxt mergfrumna *in vitro* og svipaðra áhrifa er e.t.v. einnig aðvænta í sumum frumum öðrum en mergfrumum *in vitro*.

Mergmisþroskaheilkenni eða hægfara mergfrumuhvítblæði

Öryggi og verkun við notkun filgrastims handa sjúklingum með mergmisþroskaheilkenni (myelodysplastic syndrome) eða hægfara mergfrumuhvítblæði hefur ekki verið staðfest. Filgrastim er ekki ætlað til notkunar undir þessum kringumstæðum. Þess skal sérstaklega gætt að greina kimbreytingu (blast transformation) hægfara mergfrumuhvítblæðis frá bráðu mergfrumuhvítblæði.

Brátt mergfrumuhvítblæði

Í ljósi þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með síðkomið (secondary) brátt mergfrumuhvítblæði skal gæta varúðar við gjöf filgrastim. Öryggi og verkun við notkun filgrastims hjá *de novo* sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði, sem eru yngri en 55 ára, með góða frumuerfðafræðilega eiginleika [t(8;21), t(15;17) og inv(16)] hefur ekki verið staðfest.

Blóðflagnafæð

Greint hefur verið frá blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal náið með fjölda blóðflagna, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Íhuga skal að hætta meðferð með filgrastimi tímabundið eða minnka skammta hjá sjúklingum með langvarandi, alvarlega daufkyrningafæð sem fá blóðflagnafæð (fjöldi blóðflagna $< 100 \times 10^9/l$).

Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvítra blóðkorna, $100 \times 10^9/l$ eða meiri, hefur sést hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastim en 0,3 ME/kg/dag ($3 \mu g/kg/dag$). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem beinlínis tengjast þessari hvítfrumnafjölgun. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvítra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastim stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölgun. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir $50 \times 10^9/l$ eftir að ætlað

lágmark er að baki, skal þegar í stað hætta notkun filgrastim. Meðan filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal hins vegar hætta notkun filgrastim eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna verður $> 70 \times 10^9/l$.

Mótefnamyndun

Eins og við á um öll prótein sem notuð eru í lækningaskyni er hugsanlegt að mótefni myndist gegn þeim. Tíðni myndunar mótefna gegn filgrastimi er yfirleitt lág. Bindandi mótefni koma fram, eins og búast má við með öllum líftæknilyfjum; hins vegar hafa þau ekki verið tengd hlutleysandi virkni hingað til.

Ósæðarbólga

Greint hefur verið frá ósæðarbólgu í kjölfar lyfjagjafar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá krabbameinssjúklingum. Einkennin sem komu fram voru m.a. hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa (t.d. C-viðbragðsnæmt prótín (C-reactive protein) og fjölgun hvíttra blóðkorna). Oftast greindist ósæðarbólgan við sneiðmyndatöku (CT-scan) og gekk yfirleitt til baka eftir að lyfjagjöf með kyrningavaxtarþætti var hætt. Sjá einnig kafla 4.8.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við fjölveikindi

Sérstakar varúðarreglur þegar um er að ræða sigðkornaeiginleiki og sigðkornasjúkdómur

Hjá sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóm hefur í tengslum við notkun filgrastims verið greint frá sigðkornakreppu, sem í sumum tilvikum var banvæn. Læknar eiga að gæta varúðar við ávísun filgrastims handa sjúklingum með sigðkornaeiginleika eða sigðkornasjúkdóma.

Beinþynning

Ástæða getur verið til að fylgjast með beinþéttni hjá sjúklingum með undirliggjandi beinþynningarsjúkdóm, sem fá samfellda meðferð með filgrastimi lengur en í 6 mánuði.

Sérstakar varúðarreglur hjá krabbameinssjúklingum

Ekki má nota filgrastim til að auka skammta af frumuskemmandi krabbameinslyfjum umfram ráðlagða skammta.

Áhætta í tengslum við háskammta krabbameinslyfjameðferð

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin áhrif á æxli og auknir skammtar af krabbameinslyfjum geta haft í för með sér auknar eiturvekanir, þ.á m. áhrif á hjarta, lungu, taugakerfi og húð (vísað er til samantektar um eiginleika lyfs fyrir þau krabbameinslyf sem eru notuð).

Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauð blóðkorn og blóðflögur

Meðferð með filgrastim einu sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi vegna mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar. Vegna þess að mögulegt er að meðhöndla sjúklinga með stærri skömmtum af krabbameinslyfjum (t.d. óskertir skammtar í meðferðaráætlun) geta sjúklingar verið í meiri hættu á að fá blóðflagnafæð og blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu á fjölda blóðflagna og blóðkornaskilum (haematocrit). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar gefin eru krabbameinslyf, hvort heldur eitt eða fleiri samtímis, sem vitað er að geta valdið alvarlegri blóðflagnafæð.

Sýnt hefur verið fram á að stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem hafa verið losaðar með filgrastim úr beinmerg út í blóðið, minnka blóðflagnafæð og stytta þann tíma sem hún varir, í kjölfar mergsbælingar eða mergseyðingar með krabbameinslyfjum.

Mergmisþroskaheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði hjá sjúklingum með brjóst- og lungnakrabbamein

Í rannsóknum eftir markaðssetningu hefur mergmisþroskaheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði verið tengt notkun pegfilgrastims, annars G-CSF lyfs, í tengslum við krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð hjá sjúklingum með brjóst- og lungnakrabbamein. Sambærileg tengsl á milli filgrastims og mergmisþroskaheilkennis/bráðs mergfrumuhvítblæðis hafa ekki komið fram. Engu að síður skal hafa eftirlit með sjúklingum með brjóstakrabbamein og sjúklingum með lungnakrabbamein með tilliti til einkenna mergmisþroskaheilkennis/bráðs mergfrumuhvítblæðis.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Virgni filgrastims hjá sjúklingum með talsvert skertar mergfrumuforvera (myeloid progenitors) hefur ekki verið rannsökuð. Filgrastim hefur aðallega áhrif á daufkyrningaforvera (neutrophil precursors) til að auka magn daufkyrninga. Svörun daufkyrninga í sjúklingum með skerta daufkyrningaforvera getur því verið minni (t.d. í þeim sem hafa gengist undir umfangsmikla geisla- eða krabbameinslyfjameðferð, eða þeim sem eru með beinmergsæxli).

Stöku sinnum hefur verið greint frá æðasjúkdómum, þ.á m. bláæðateppusjúkdómi (veno-occlusive disease) og röskunum á vökvarúmmáli hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð og ígræðslu í kjölfarið.

Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauða hjá sjúklingum sem fengu G-CSF eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Aukin blóðmyndandi virkni beinmergsins, sem svörun við meðferð með vaxtarþætti, hefur verið tengd tímabundnum óeðlilegum niðurstöðum í beinamyndatökum. Þetta skal haft í huga við túlkun niðurstaðna úr beinamyndatökum.

Sérstakar varúðarreglur hjá sjúklingum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmergi út í blóðið.

Losun

Ekki er fyrir hendi framsýnn, slembaður samanburður á þeim tveimur aðferðum sem ráðlagðar eru til losunar (filgrastim eitt og sér eða samhliða mergbælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingahóps. Mismunur á milli einstaka sjúklunga og milli rannsókarstofugreininga á CD34⁺ frumum gerir beinan samanburð á mismunandi rannsóknum erfiðan. Það er því erfitt að ráðleggja um kjöraðferð. Val á þeirri aðferð sem notuð er til losunar þarf að meta fyrir hvern einstakan sjúkling, með tilliti til heildarmarkmið meðferðar.

Fyrri meðferð með frumuskemmandi lyfjum

Ekki er víst að sjúklingar sem hafa fengið mjög umfangsmikla mergbælandi meðferð nái nægilegri losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmergi út í blóðið til þess að ná þeim lágmarks afrakstri (yield) sem mælt er með ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg) né heldur jafn mikilli aukningu á myndun blóðflagna.

Sum frumuskemmandi lyf hafa sérlega miklar eiturverkanir á stofnfrumur blóðmyndandi frumna og geta haft neikvæð áhrif á losun þeirra. Lyf á borð við melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin geta dregið úr afrakstri stofnfrumna blóðmyndandi frumna, séu þau gefin í langan tíma áður en reynt er að losa stofnfrumurnar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að notkun melphalans, carboplatins eða carmustin (BCNU), samhliða filgrastim, er árangursrík til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna. Þegar fyrirséð er ígræðsla eigin stofnfrumna blóðmyndandi frumna er mælt með því að undirbúa losun stofnfrumnanna snemma í meðferðaráætlun sjúklingsins. Sérstaklega verður að fylgjast með fjölda losaðra stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá slíkum sjúklingum áður en háskammtameðferð með krabbameinslyfjum hefst. Ef afrakstur er ófullnægjandi samkvæmt fyrrgreindum forsendum skal íhuga

aðrar meðferðarleiðir sem ekki kalla á stuðningsmeðferð með stofnfrumum.

Mat á afrakstri (yields) stofnfrumna

Við mat á fjölda þeirra stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem er safnað frá sjúklingum sem fá filgrastim þarf að gæta sérstaklega vel að magngreiningaraðferðinni. Niðurstöður flæðisfrumugreiningar á fjölda CD34⁺ frumna eru breytilegar eftir þeirri tilteknu aðferð sem notuð er og ráðleggingar varðandi fjölda sem byggjast á rannsóknum í öðrum rannsóknastofum skal túlka með varúð.

Tölfræðileg greining á tengslum milli fjölda CD34⁺ frumna sem gefnar voru á ný með innrennsli og þess hve hratt blóðflögum fjölgar eftir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum bendir til flókinna en samfelldra (continuous) tengsla.

Ráðlagður lágmarks afrakstur, $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg, byggist á reynslu samkvæmt birtum heimildum, sem leitt hefur til viðunandi blóðmyndunar. Svo virðist sem fylgni sé milli afraksturs umfram þetta og hraðari bata, en minni afrakstur virðist hafa fylgni við hægari bata.

Sérstakar varúðarreglur hjáheilbrigðum gjöfum sem gangast undir losun stofnfrumnablóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás veitir ekki beinan klínískan ávinning fyrir heilbrigða gjafa og skal einungis notuð við ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás skal einungis eiga sér stað hjá gjöfum sem uppfylla venjuleg klínísk og rannsóknarstofu skilyrði fyrir stofnfrumugjöf, með sérstakri áherslu á blóðgildi og smitsjúkdóma.

Öryggi og verkun filgrastim hefur ekki verið metið hjá heilbrigðum gjöfum yngri en 16 ára og eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) í kjölfar notkunar filgrastims og hvítfrumnasöfnunar sást hjá 35% af þeim sem þátt tóku í rannsóknum. Meðal þeirra var tilkynnt um tvö tilvik þar sem blóðflögur voru $< 50 \times 10^9/l$ og var þetta tengt hvítfrumnasöfnuninni.

Ef fleiri en ein hvítfrumnasöfnun er nauðsynleg skal fylgjast sérstaklega grannt með gjöfum með $< 100 \times 10^9/l$ blóðflögur fyrir hvítfrumnasöfnunina. Almenn á ekki að framkvæma söfnun ef blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9/l$.

Ekki skal framkvæma hvítfrumnasöfnun hjá gjöfum sem eru í meðferð með segavarnarlyfjum eða eru með þekkta storkugalla.

Fylgjast skal með gjöfum, sem fá G-CFS til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás, þar til blóðgildi eru orðin eðlileg.

Sérstakar varúðarreglur hjá frumuþega ósamgena stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem voru losaðar með filgrastim

Núverandi upplýsingar benda til að ónæmismilliverkanir milli ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og frumuþegans kunni að tengjast aukinni hættu á bráðri eða langvinnri hýsilssótt, samanbórið við beinmergsígræðslu.

Sérstakar varúðarreglur hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Ekki skal gefa filgrastim sjúklingum með alvarlega meðfædda daufkyrningafæð sem fá hvítblæði eða sýna merki um myndun hvítblæðis.

Talning blóðkorna

Aðrar breytingar á blóðmynd geta átt sér stað, þ.á m. blóðleysi og tímabundin fjölgun á kyrningastofnfrumum, en af þeim sökum er tíð talning á frumufjölda nauðsynleg.

Umbreyting yfir í hvítblæði eða mergmisþroskaheilkenni

Þess skal sérstaklega gætt við greiningu á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð að hún sé aðgreind frá öðrum blóðsjúkdómum t.d. vanmyndunarblóðleysi, mergmisþroska og mergfrumuhvítblæði. Áður en meðferð er hafin á að gera heildstæða talningu á blóðkornum með deili- og blóðflagnatalningu, auk þess sem leggja skal mat á formgerð beinmergs og litningagerð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem í klínískum rannsóknum fengu meðferð með filgrastim sást lág tíðni (um það bil 3%) mergmisþroskaheilkennis eða hvítblæðis. Þessa hefur einungis orðið vart hjá sjúklingum með meðfædda daufkyrningafæð. Mergmisþroskaheilkenni og hvítblæði eru þekktir fylgikvillar sjúkdómsins og tengsl við meðferð með filgrastimeru óljós. Undirhópur, u.þ.b. 12% sjúklinga, sem í upphafi höfðu eðlilega frumumyndun, reyndust síðar við endurteknar venjubundnar rannsóknir hafa afbrigðileika, þ.á m. á einstæðu 7 (monosomy 7). Sem stendur er óljóst hvort langtíma meðferð sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð muni auka hættu á afbrigðilegri frumumyndun eða umbreytingu yfir í mergmisþroskaheilkenni eða hvítblæði. Mælt er með því að rannsóknir á formgerð og frumumyndun beinmergsséu gerðar með reglulegu millibili (á um það bil 12 mánaða fresti).

Aðrar sérstakar varúðarreglur

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

Blóðmiga var algeng og próteinmiga kom fram hjá fáeinum sjúklingum. Reglulega skal rannsaka þvag með tilliti til þessa.

Öryggi og verkun hjá nýburum og sjúklingum með daufkyrningafæð af völdum sjálfsofnæmis hefur ekki verið staðfest.

Sérstök varnaðarorð hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Talning blóðkorna

Fylgjast skal náið með heildarfjölda daufkyrninga (ANC), einkum fyrstu vikur meðferðar með filgrastim. Hjá sumum sjúklingum getur komið fram mjög hröð svörun og daufkyrningum fjölgað umtalsvert í tengslum við fyrsta skammt af filgrastim. Ráðlagt er að mæla ANC daglega fyrstu 2 – 3 daga meðferðar með filgrastim. Síðan er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku fyrstu tvær vikurnar og vikulega eða aðra hvora viku það sem eftir er meðferðar. Við meðferð sem gefin er með hléum, þar sem hver skammtur er filgrastim 30 ME (300 µg)/dag getur ANC sjúklings sveiflast mjög mikið. Til að ákvarða hvenær ANC hefur náð lágmarki hjá sjúklingnum er mælt með því að blóðsýni til ákvörðunar á ANC séu tekin rétt áður en fyrirhugað er að gefa filgrastim.

Áhætta sem tengist auknum skömmtum mergbælandi lyfja

Meðferð með filgrastim einu og sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi af völdum mergbælandi lyfja. Sem afleiðing þess að unnt er að gefa stærri skammta eða fleiri gerðir þessara lyfja þegar veitt er meðferð með filgrastim kann að vera meiri hættu á að fram komi blóðflagnafæð eða blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu blóðkorna (sjá hér að framan).

Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda mergbælingu

Daufkyrningafæð getur verið af völdum tækifærissýkingar í beinmerg, t.d. *Mycobacterium avium*

fléttu, eða af völdum illkynja sjúkdóma á borð við eitilæxli. Hjá sjúklingum með þekktar sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóm í beinmerg, skal íhuga viðeigandi meðferð við undirliggjandi sjúkdómi, auk þess sem filgrastim er gefið til meðferðar á daufkyrningafæð. Ekki hefur með óyggjandi hætti verið sýnt fram á áhrif filgrastim á daufkyrningafæð af völdum sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóms.

Hjálparefni

Sorbitól (E420)

Zefykti inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungabörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Skrá þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

Pólýsorbit 80 (E433)

Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbit 80 í hverri áfylltri sprautu. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og virkni filgrastims, sé það gefið á sama degi og mergsbælandi frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð hefur ekki verið staðfest með vissu. Á grundvelli þess hve mergfrumur í hraðri skiptingu eru viðkvæmar fyrir slíkri mergsbælandi frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð er ekki mælt með notkun filgrastims á tímabilinu 24 tímum fyrir til 24 tímum eftir krabbameinslyfjameðferð. Frumniðurstöður lítillar rannsóknar á sjúklingum sem fengu filgrastim samhliða 5-Fluorouracil gefa til kynna að daufkyrningafæðin geti versnað.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra blóðmyndandi vaxtarþætti og frumuboða hafa ekki verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

Þar sem litíum stuðlar að losun daufkyrninga er líklegt að það auki verkun filgrastims. Slík milliverkun hefur ekki verið rannsökuð formlega, en ekkert bendir til þess að hún sé skaðleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitúráhrif á æxlun. Aukin tíðni fósturláta hefur komið fram hjá kanínum við margfalda klíníska útsetningu og við eitúráhrif á móður (sjá kafla 5.3). Greint hefur verið frá því í birtum heimildum að sýnt hafi verið fram á að filgrastim fari yfir fylgju hjá þunguðum konum.

Ekki er ráðlagt að nota filgrastim á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort filgrastim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með filgrastimi.

Frjósemi

Filgrastim hafði ekki áhrif á æxlun eða frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Filgrastim getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Fram getur komið sundl eftir gjöf filgrastims (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem geta komið fram meðan á meðferð með filgrastimi stendur eru meðal annars: bráðaofnæmisviðbrögð, alvarlegar aukaverkanir á lungu (m.a. millivefslungnabólga og brátt andnauðarheilkenni), háræðalekaheilkenni, alvarleg miltisstækkun/miltisrof, umbreyting yfir í mergmisþroskaheilkenni eða hvítblæði hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð, hýsilssótt hjá sjúklingum sem gangast undir ósamgena beinmergsígræðslu eða ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg og sigðkornakreppa hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur frá eru hiti, verkir í stoðkerfi (þ. á m. beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkur í hálsi), blóðleysi, uppköst og ógleði. Í klínískum rannsóknum hjá krabbameinssjúklingum voru stoðkerfisverkir vægir eða í meðallagi miklir hjá 10% sjúklinga og miklir hjá 3% sjúklinga.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Upplýsingarnar í töflunni hér á eftir lýsa aukaverkunum sem greint var frá í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: listi yfir aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýklasótt Berkjubólga Sýking í efri öndunarvegi Þvagfærasýking		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi ^e	Miltisstækkun ^a Lækkað hemóglóbín ^e	Hvítfrumnafjölgun ^a	Miltisrof ^a Sigðkornablóðleysi með kreppu
Ónæmiskerfi			Ofnæmi Lyfjaofnæmi ^a Hýsilssótt ^b	Bráða- ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst ^e Hækkun á laktat dehydrógenasa í	Þvagsýrudreyri Þvagsýruhækkun í blóði	Lækkaður glúkósi í blóði Kristallagigt ^a Truflun á

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir			
	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
		blóði		vökvarúmmáli
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur ^a	Sundl Tilfinningar- vannæmi Náladofi		
Æðar		Háþrýstingur Lágþrýstingur	Bláæðateppu- sjúkdómur ^d	Háræðalekaheilkenni ^a Ósæðarbólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðhósti Mæði Hósti ^a Verkur í munni og koki ^{a,e} Blóðnasir	Brátt andnauðar- heilkenni ^a Öndunarbílun ^a Lungnabjúgur ^a Lungablæðing Millivefslungna- sjúkdómur ^a Lungnaíferð ^a Súrefnisskortur	
Meltingarfæri	Niðurgangur ^{a, e} Uppköst ^{a,e} Ógleði ^a	Verkur í munni Hægðatregða ^e		
Lifur og gall		Lifrarstækkun Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði	Hækkaður aspartat amínótransferasi Hækkaður gammaglútamýl transferasi	
Húð og undirhúð	Hármissir ^a	Útbrot ^a Hörundsroði	Dröfnuörðuútbrot	Æðabólga í húð ^a Sweet's heilkenni (bráður dauf- kyrninga-húðkvilli)
Stoðkerfi og bandvefur	Verkur í stoðkerfi ^c	Vöðvakrampar	Beinþynning	Minnkuð beinþéttni Versnandi iktsýki
Nýru og þvægfæri		Þvaglátstregða Blóðmiga	Próteinmiga	Nýrnahnoðrabólga Óeðlilegt þvag
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta ^a Slímhúðarbólga ^a Hiti	Brjóstverkur ^a Verkur ^a Þröttleysi ^a Lasleiki ^e Bjúgur í útlimum ^e	Viðbrögð ástungustað	
Áverkar, Eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Viðbrögð við blóðgjöf ^e		

^a Sjá kafla c (Lýsing á völdum aukaverkunum)

^b Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar og dauða hjá sjúklingum eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla c)

^c Felur í sér beinverki, bakverki, liðverki, vöðvaverki, verk í útlimum, stoðkerfisverki, brjóstverki tengda stoðkerfi, verk í hálsi

^d Tilvikin komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu

- eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið
- ^e Aukaverkanir með hærri tíðni hjá sjúklingum sem fengu filgrastim samanborið við lyfleysu og sem tengjast afleiðingum undirliggjandi illkynja sjúkdóms eða frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar

Lýsing á völdum aukaverkunar

Ofnæmi

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá viðbrögðum sem líkjast ofnæmi, þ.m.t. bráðafnæmi, útbrotum, ofsakláða, ofnæmisbjúg, mæði og lágþrýstingi í tengslum við fyrstu eða síðari meðferð. Á heildina litið var oftast greint frá þessu eftir gjöf lyfsins í bláæð. Í sumum tilvikum hafa einkennin komið fram að nýju þegar lyfið var gefið aftur, sem bendir til orsakasamhengis. Ekki skal nota filgrastim aftur handa sjúklingum sem fáalvarleg ofnæmisviðbrögð.

Aukaverkanir á lungu

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá aukaverkunum á lungu, þ.m.t. millivefslungnasjúkdóm, lungnabjúg og lungnaíferð sem í sumum tilvikum hefur leitt til öndunarbílunar eða bráðs andnauðarheilkennis (acute respiratory distress syndrome [ARDS]), sem getur verið banvænt (sjá kafla 4.4).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá miltisstækkun og miltisrofi eftir gjöf filgrastims. Sum tilvik miltisrofs voru banvæn (sjá kafla 4.4).

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum háráðalekaheilkennis í kjölfar notkunar kynningavaxtaþáttar. Þetta hefur einkum komið fram hjá sjúklingum sem eru með langt gengna illkynja sjúkdóma, sýklasótt, fá mörg krabbameinslyf eða gangast undir blóðkornaskiljun (sjá kafla 4.4).

Æðabólga í húð

Greint hefur verið frá æðabólgu í húð hjá sjúklingum í meðferð með filgrastim. Verkunarháttur æðabólgu hjá sjúklingum sem fá meðferð með filgrastim er ekki þekktur. Við langtímameðferð hefur verið greint frá æðabólgu í húð hjá 2% sjúklinga með alvarlega, langvarandi dauðkyrningafæð.

Hvítfrumnaþjölgun

Hvítfrumnaþjölgun (hvít blóðkorn $> 50 \times 10^9/l$) sást hjá 41% heilbrigðra gjafa og tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) sást hjá 35% gjafa í kjölfar meðferðar með filgrastimi og hvítfrumnasöfnunar (sjá kafla 4.4).

Sweets heilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum um Sweets heilkenni (bráður dauðkyrningahúðkvilli) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi.

Kristallagigt (chondrocalcinosis pyrophosphate)

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt hjákrabbameinssjúklingum sem fá filgrastim.

Hýsilssótt

Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauðsföllum hjá sjúklingum

sem fengu G-CSF eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Gögn úr klínískum rannsóknum hjá börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims sé svipað hjá fullorðnum og börnum sem fá frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð sem bendir til að ekki sé aldursháður mismunur á lyfjahvörfum filgrastims. Eina aukaverkunin sem stöðugt var tilkynnt um voru stoðkerfisverkir, sem er ekki frábrugðið reynslu hjá fullorðnum.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn svo hægt sé að meta frekar notkun filgrastims hjá börnum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Enginn almennur munur kom fram á öryggi og verkun hjá einstaklingum eldri en 65 ára borið saman við yngri fullorðna einstaklinga (>18 ára) sem fengu meðferð með frumuskemmandi krabbameinslyfjum, ennfremur hefur klínísk reynsla ekki greint mun á þessum þáttum hjá eldri einstaklingum samanborið við yngri fullorðna einstaklinga.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn svo hægt sé að meta frekar notkun filgrastims hjá öldruðum fyrir aðrar samþykktar ábendingar lyfsins.

Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (SCN)

Greint hefur verið frá tilfellum af minnkaðri beinþéttni og beinþynningu hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fá langtíma meðferð með filgrastim.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Áhrif ofskömmtnunar með filgrastim hafa ekki verið staðfest. Þegar filgrastim meðferð er hætt hefur það venjulega í för með sér 50% fækkun á daufkyrningum í blóðrás innan 1 til 2 daga, og eðlileg gildi nást innan 1 til 7 daga.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, þættir til örvunar,
ATC-flokkur: L03AA02

Zefyhti er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Kyrningavaxtarþáttur manna (Human G-CSF) er glýkóprótein sem stýrir myndun og losun starfhæfra daufkyrninga úr beinmergnum. Filgrastim sem inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) veldur aukningu á magni daufkyrninga í blóðrás marktækt innan 24 klukkustunda, með minniháttar aukningu á einkjörnungum. Hjá sumum sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð getur filgrastim einnig valdið minniháttar aukningu á rauðkyrningum og blákyrningum í blóðrásinni miðað við grunnlínu; sumir af þessum sjúklingum gætu komið fram með rauðkyrningafjöld eða blákyrningafjöld fyrir meðferð. Aukningar á magni daufkyrninga eru skammtatengdar við ráðlagða skammta.

Daufkyrningar sem eru framleiddir fyrir tilstilli filgrastim sýna venjulega eða aukna virkni, samkvæmt prófunum á efnasækni og átfrumuvirkni. Eftir að filgrastim meðferð er hætt fækkar daufkyrningum í blóðrás um 50% innan 1 til 2 daga, og ná eðlilegum gildum innan 1 til 7 daga.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum í frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr nýgengi, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita. Filgrastim meðferð dregur marktækt úr tímalengd daufkyrningafæðar með hita, sýklalyfjanotkun og spítalavist eftir innleiðslu krabbameinslyfjameðferð fyrir bráðu mergfrumumyndandi hvítblæði (acute myelogenous leukaemia) eða beinmergseyðandi meðferð á undan beinmergsígræðslu. Nýgengi hita og skrásettra sýkinga minnkuðu við hvorugar aðstæður.

Tímalengd hita styttest ekki hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergseyðandi meðferð á undan beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims, bæði eins og sér og eftir krabbameinslyfjameðferð, losar stofnfrumur blóðmyndandi frumnaút í blóðrásina. Þessar samgena PBPC-frumur er hægt að einangra og gefa svoaftur með innrennsli eftir háskammta frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð, annað hvort í stað beinmergsígræðslu eða til viðbótar beinmergsígræðslu. Innrennsli PBPC-frumna flýtir fyrir bata blóðmyndunar og minnkar líkur á blæðingu og þörf fyrir blóðflagnagjöf.

Þeir sem fengu ósamgena PBPC-frumur sem losaðar voru með filgrastimi náðu mun hraðar eðlilegum blóðfræðilegum gildum á ný sem leiddi til verulega styttri tíma fram að eðlilegum blóðflögugildum samanborið við ósamgena beinmergsígræðslu.

Í einni evrópskri aftursýnni rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun kyrningavaxtaþáttar (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu í sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar G-CSF var gefinn. Í annarri alþjóðlegri aftursýnni rannsókn á sjúklingum með brátt eða langvarandi mergfrumuhvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða. Í safngreiningu á rannsóknnum á ósamgena ígræðslum, þ.m.t. niðurstöður úr níu framskyggnum slembirðuðum rannsóknnum, átta aftursýnum rannsóknnum og einni tilfella viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Tafla 3: Hlutfallsleg áhætta (95 % CI) fyrir hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með kyrningavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu

Hlutfallsleg áhætta (95% CI) fyrir hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með kyrningavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknartímabil	N	Bráð hýsilssótt af gráðu II-IV	Langvinn hýsilssótt	Meðferðartengdur dauði
Safngreining (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evrópsk aftursýn rannsókn (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Alþjóðleg aftursýn rannsókn (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Greiningin inniheldur rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknnum var notað GM-CSF

^b Rannsóknin inniheldur sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

Notkun filgrastims við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá heilbrigðum gjöfum á undan ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Skammtur upp á 10 µg/kg/dag, gefinn undir húð í 4 til 5 daga samfleytt hjá heilbrigðum gjöfum gerir

kleift að safna $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ frumum/kg af líkamsþyngd frumuþega í meirihluta frumugjafa eftir tvær hvítfrumusafnanir.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakta daufkyrningafæð) veldur stöðugri aukningu á heildarfjölda daufkyrninga í blóðrásinni og dregur úr sýkingum og tengdum atburðum.

Notkun filgrastims hjá HIV-sýktum sjúklingum viðheldur eðlilegum fjölda daufkyrninga, sem leyfir viðeigandi skömmunveirulyfja og/eða annara mergbælandi lyfja. Ekkert bendir til þess að sjúklingar með HIV-sýkingu fái filgrastim sýni aukna eftirmyndun HIV.

Eins og aðrir blóðvaxtarþættir hefur G-CSF haft örvandi áhrif á innanþekjufrumur úr mönnum *in vitro*.

5.2 Lyfjahvörf

Úthreinsun filgrastims fylgir fyrsta stigs lyfjahvörfum eftir gjöf bæði undir húð og í æð. Helmingunartími brotthvarfs filgrastims í sermi eru um það bil 3,5 klukkustundir, með úthreinsunarhlutfall sem nemur um 0,6 ml/mín./kg. Stöðugt innrennsli filgrastims yfir 28 daga tímabil hjá sjúklingum sem eru að ná sér eftir samgena beinmargsgæðslu benti ekki til þess að lyfið safnaðist fyrir og hafði sambærilegan helmingunartíma brotthvarfs. Jákvætt línuleg fylgni er á milli skammtastærðar filgrastims og hlutfalls þess í sermi, hvort sem það var gefið undir húð eða í æð. Eftir að ráðlagðir skammtar voru gefnir undir húð hélst hlutfall lyfsins í sermi yfir 10 ng/ml í 8 til 16 tíma. Dreifingarrúmmál í blóði er um 150 ml/kg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eitiráhifum endurtekinna skammta af filgrastimi, sem stóðu í allt að 1 ár, komu í ljós breytingar sem rekja mátti til væntrar lyfjafræðilegrar verkunar, þ.m.t. fjölgun hvítfrumna, offjölgun mergfrumna í beinmerg, kyrningamyndun utan beinmergs og stækkun á milta. Þessar breytingar gengu allar til baka eftir að meðferð var hætt.

Áhrif filgrastims á þroska fyrir fæðingu hafa verið rannsökuð hjá rottum og kaninum. Gjóf filgrastims (80 µg/kg/dag) í bláæð hjá kaninum meðan á líffæramyndun stóð olli eiturveikunum hjá móður og jók tíðni sjálfkrafa fósturláta og fósturmissis eftir hreiðrun (post-implantation loss), auk þess að draga úr meðalstærð lifandi fæddra unga og fæðingarþyngd.

Í gögnum um annað lyf sem inniheldur filgrastim og svipar til samanburðarlyfsins, má sjá sambærilegar niðurstöður, ásamt auknum vansköpunum fóstura við skammta sem námu 100 µg/kg/dag, en þeir skammtar hafa eiturveikun hjá móður og jafngilda altækri útsetningu sem er u.þ.b. 50-90 föld sú útsetning sem næst hjá sjúklingum sem fá klíníska skammta sem nema 5 µg/kg/dag. Mörk engra merkjanlegra skaðlegra áhrifa fyrir eiturhrif á fóstur eða fósturvísu í rannsókninni voru 10 µg/kg/dag, sem jafngildir altækri útsetningu sem er u.þ.b. 3-5 sinnum sú útsetning sem næst hjá sjúklingum sem fá klíníska skammta.

Hjá þunguðum rottum sáust engin eituráhrif á móður eða fóstur við skammta allt að 575 µg/kg/dag. Afkvæmi rottna sem fengu filgrastim á tímabilinu kringum fæðingu og meðan ungar voru á spena sýndu seinkun á ytri sérhæfingu og skertan vöxt (≥ 20 µg/kg/dag), auk lítilla skerta lifunar hlutfall (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríum asetat
Sorbitól (E420)

Pólýsorbit 80 (E433)
Vatn fyrir stungulyf
Köfnunarefnisgas

6.2. Ósamrýmanleiki

Zefylti má ekki þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Þynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, nema það sé þynnt í 50 mg/ml (5%) glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3. Geymsluþol

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleiki þynntu lausnarinnar til innrennslis við notkun í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C hita nema þynning lyfsins hafi átt sér stað við staðlaða og gildaða smitgát.

6.4. Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðunum til að vernda gegn ljósi. .

Með tilliti til geymsluþols og notkunar utan sjúkrahúsa, má sjúklingurinn taka lyfið úr kæli og geyma við stofuhita (en ekki yfir 25°C) í eitt tímabil sem nemur allt að 72 klukkustundum. Við lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kæli heldur skal því fargað.

6.5. Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli á endanum sem ekki er hægt að fjarlægja, með merkingum fyrir kvörðun frá 0,1 ml til 1 ml.á sprautubólnum (stórar kvarðanir 0,1 ml og minni kvarðanir frá 0,025 ml til 1 ml).
Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Zefylti er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 áfyllta sprautu eða 5 áfylltar sprautur, með eða án nálaröryggisvörn. .

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6. Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lausnina skal athuga sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir án agna.

Zefylti inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hugsanlegrar hættu á örverumengun eru Zefylti áfylltar sprautur eingöngu einnota.

Þynning fyrir lyfjagjöf (valkvætt)

Ef þess gerist þörf má þynna Zefylti í 5% glúkósa.

Ekki er mælt með þynningu niður fyrir 0,2 ME/ml (2 µg/ml) á neinum tímapunkti.

Fyrir sjúklinga sem fá meðferð með filgrastimi sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 ME/ml (15 µg/ml) skal bæta HSA (human serum albumin) við lausnina svo lokahlutfallið verði 2 mg/ml.

Dæmi: Þar sem lokarúmmál til inndælingar er 20 ml skal bæta við 0,2 ml af 20% (200 mg/ml) albúmínlusn (Ph.Eur) úr sermi manna þegar heildarskammtar af filgrastimi eru minni en 30 ME (300 µg).

Þegar Zefylti er þynnt í 5% glúkósalusn er það samrýmanlegt með gleri og pólýprópýlen.

Notkun áfylltu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Nálaröryggisbúnaðurinn hylur nálina eftir inndælingu til að koma í veg fyrir áverka af völdum nálarstungu. Þetta hefur ekki áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýstið hægt og jafnþétt á bulluna þartil búið er að gefa allan skammtinn og ekki er hægt að þrýsta frekar á bulluna. Viðhaldið þrýstingi á bullunni meðan sprautan er fjarlægð úr sjúklingnum. Nálaröryggisbúnaðurinn mun hylja nálina þegar bullunni er sleppt.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaröryggisbúnaðar

Áfyllt sprauta án nálaröryggisbúnaðar skal aðeins notuð undir lækniþirliti.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12 February 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku vefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Zefylti 30 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,5 mL inniheldur 30 milljón einingar af filgrastimi (0,6 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Natríumasetat, pólýsorbit 80 (E433), sorbitól (E420), köfnunarefnisgas og vatn til inndælingar. Sjá
fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn

- 1 áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði.
- 5 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði.
- 1 áfyllt sprauta án nálaröryggisbúnaðar.
- 5 áfylltar sprautur án nálaröryggisbúnaðar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Aðeins einnota.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Hristið ekki
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zefylti 30 ME/0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA MEÐ NÁLARÖRYGGISBÚNAÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zefylti 30 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim
Undir húð eða í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Zefylti 48 ME/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,5 mL inniheldur 48 milljón einingar af filgrastimi (0,96 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Natríumasetat, pólýsorbit 80 (E433), sorbitól (E420), köfnunarefnisgas og vatn til inndælingar. Sjá
fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn

1 áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði.
5 áfylltar sprautur með nálaröryggisbúnaði.
1 áfyllt sprauta án nálaröryggisbúnaðar.
5 áfylltar sprautur án nálaröryggisbúnaðar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Aðeins einnota.
Til notkunar undir húð eða í bláæð.
Hristið ekki.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zefylti 48 ME/0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA MEÐ NÁLAÖRYGGISBÚNAÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zefylti 48 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
Filgrastim
Undir húð eða í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zefylti 30 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
Zefylti 48 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
Filgrastim

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zefylti og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zefylti
3. Hvernig nota á Zefylti
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zefylti
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zefylti og við hverju það er notað

Zefylti er vaxtarþáttur hvítra blóðkorna (kyrningavaxtarþáttur) og tilheyrir þeim flokki lyfja sem nefnast cytókín. Vaxtarþættir eru prótín sem eru framleidd á náttúrulegan hátt í líkamanum en geta einnig verið framleidd með líftækni til að nota sem lyf. Zefylti verkar með því að örva beinmergin til aukinnar framleiðslu hvítra blóðkorna.

Fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) getur stafað af mörgum ástæðum og dregur úr getu líkamans til að berjast gegn sýkingum. Zefylti örvar beinmergin til að framleiða nýj hvít blóðkorn með hraði.

Nota má Zefylti:

- til að auka fjölda hvítra blóðkorna eftir krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- til að auka fjölda hvítra blóðkorna eftir beinmergsígræðslu til að koma í veg fyrir sýkingar;
- fyrir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum til að fá beinmergin til að framleiða fleiri stofnfrumur sem hægt er að safna og gefa þér aftur eftir meðferðina. Þær er hægt að taka frá þér eða frá gjafa. Stofnfrumurnar fara þá aftur í beinmergin og framleiða blóðkorna;
- til að auka fjölda hvítra blóðkorna ef þú ert með alvarlega langvarandi daufkyrningafæð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu sem mun hjálpa við að draga úr sýkingarhættu.

2. Áður en byrjað er að nota zefylti

Ekki má nota Zefylti

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zefylti er notað.

Láttu lækinn vita áður en meðferðin hefst ef þú ert með:

- sigðkornablóðleysi, þar sem Zefylti getur valdið sigðkornakreppu
- beinþynningu (beinsjúkdóm).

Láttu lækinn umsvifalaust vita emeðan á meðferð með Zefylti stendur ef þú:

- færð skyndileg einkenni ofnæmis, svo sem útbrot, kláða eða ofsakláða í húð, bólga í andliti, vörum, tungu eða öðrum líkamshlutum, mæði, önghljóð eða öndunarerfiðleika þar sem þetta gætu verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi).
- finnur fyrir þrota í andliti eða ökkum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar (nýrnahnoðrabólga).
- ert með verk vinstra megin í efri hluta maga (kviðar), verk fyrir neðan vinstri brjóstakassa eða verk efstí vinstri öxl (þetta geta verið einkenni um stækkað milta eða hugsanlega rifins milta).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða marblettum (þetta geta verið einkenni um fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð), sem dregur úr storknunarhæfni blóðsins).

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ósæðarbólgu (stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann) hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum gjöfum. Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkir og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Minni svörun við filgrastimi

Ef þú finnur fyrir minni svöruneða ef þú finnur ekki fyrir svörun við meðferð með filgrastimi, mun lækinn rannsaka af hverju það stafar, þ.m.t. hvort þú hafir myndað mótefni sem hlutleysa virkni filgrastims.

Læknirinn gæti viljað fylgjast nánar með þér, sjá kafla 4 í fylgiseðlinum.

Ef þú ert sjúklingur með alvarlega, langvarandi dauðkyrningafæð gætir þú verið í hættu á að fá krabbamein í blóði (hvítblæði, mergmisþroskaheilkenni). Ræddu við lækinn um hættuna á þróun krabbameins í blóði og hvaða próf skal gera. Ef þú færð eða ert líkleg(ur) til að þróa krabbamein í blóði, skalt þú ekki að nota Zefylti, nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Ef þú ert stofnfrumugjafi verður þú að vera á aldrinum 16 til 60 ára.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun annarra lyfja sem örva hvít blóðkorn

Zefylti tilheyrir hópi lyfja sem örva myndun hvítra blóðkorna. Heilbrigðisstarfsmaður skal alltaf skrá niður nákvæmlega hvaða lyf þú ert að nota.

Notkun annarra lyfja samhliða Zefylti

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Zefylti hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti.

Ekki er mælt með notkun Zefylti á meðgöngu.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú:

- ert þunguð eða með barn á brjósti
- grunar að þú gætir verið þunguð eða
- hefur í hyggju að verða þunguð.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Zefylti stendur skaltu láta lækinn vita.

Þú verður að hætta brjóstgjöf ef þú notar Zefylti, nema lækinn gefi þér önnur fyrirmæli.

Akstur og notkun véla

Zefylti getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða og sjá hvernig þér líður eftir töku Zefylti áður en þú ekur eða notar vélar.

Zefylti inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. er nær laust við natríum.

Zefylti inniheldur pólýsorbat 80 (E433)

Þetta lyf inniheldur 0,02 mg af pólýsorbat 80 í hverri áfylltri sprautu. Pólýsorbat getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn þinn vita ef þú ert með þekkt ofnæmi.

Zefylti inniheldur sorbitól (E420)

Lyfið inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420) í hverjum ml.

Sorbitól (E420) breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli, mega ekki nota lyfið. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá argengu frúktósaóþoli eða því að barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

3. Hvernig nota á Zefylti

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota ályfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi.

Hvernig er Zefylti gefið og hversu mikið á ég að nota?

Zefylti er yfirleitt gefið sem dagleg inndæling í vefinn rétt undir húðinni (kallað inndæling undir húð). Það er einnig hægt að gefa daglega með hægri inndælingu í æð (kallað innrennsli í bláæð). Venjulegur skammtur er mismunandi eftir eðli sjúkdómsins og þyngd. Læknirinn mun segja þér hve mikið af Zefylti þú átt að nota.

Sjúklingar sem fá beinmergsígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð:

Þú munt venjulega fá fyrsta skammtinn þinn af Zefylti að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð og að minnsta kosti 24 klst. eftir beinmergsígræðslu.

Þú eða þeir sem annast þig geta fengið kennslu í því hvernig gefa skuli inndælingu undir húð þannig að þú getir haldið meðferðinni áfram heima við. Hins vegar skaltu ekki reyna það nema þú hafir áður fengið rétta þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.

Hversu lengi þarf ég að nota Zefylti?

Þú þarft að nota Zefylti þar til fjöldi hvíttra blóðkorna er orðinn eðlilegur. Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir til að fylgjast með fjölda hvíttra blóðkorna í líkamanum. Læknirinn mun segja þér hve lengi þú þarft að taka Zefylti.

Notkun handa börnum

Zefylti er notað til að meðhöndla börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem þjást afalvarlegri fækkun hvíttra blóðkorna (daufkyrningafæði) Skammtar fyrir börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eru þeir sömu og fyrir fullorðna.

Ef notaður er stærri skammtur af Zefylti en mælt er fyrir um

Ekki auka skammtinn sem læknirinn hefur gefið þér. Ef þú heldur að þú hafir sprautað stærri skammti af Zefylti en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækninn eins skjótt og mögulegt er.

Ef gleymist að nota Zefylti

Hafðu samband við lækninn eins fljótt og hægt er ef þú gleymdir inndælingu eða hefur sprautað inn of litlumagni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn umsvifalaust vita meðan á meðferð stendur:

- ef þú finnur fyrir ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. slappleiki, blóðþrýstingsfalli, öndunarerfiðleikum, bólgu í andliti (bráðaofnæmi), húðútbrotum, útbrotum með kláða(ofsakláði), bólgu í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúgur) og mæði (andnauð).
- ef þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (andnauð) þar sem þetta geta verið einkenni um brátt andnauðaheilkenni (ARDS).
- ef þú færð nýrnaskaða (nýrnhnoðrabólga). Nýrnaskaði hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu samband við lækninn umsvifalaust ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökklum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar.
- ef ein eða fleiri eftirfarandi aukaverkana kemur fram:
 - bólga eða þroti, stundum með minni tíðni þvagláta, öndunarörðugleikar, þaninn kviður og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram.Þetta gætu verið einkenni ástands sem nefnist háræðalekaheilkenni, sem veldur því að blóð lekur úr litlum æðum út í líkamann og krefst tafarlausrar læknishjálpar.
- ef þú finnur samtímis fyrir einhverjum af eftitöldum einkennum:
 - hita eða hroll, mikil kuldatilfinning, hraður hjartsláttur, ringlun eða vistarfyrring, mæði, mikill verkur eða óþægindi og þvöl eða sveitt húð.Þetta gætu verið einkenni ástands sem nefnist sýklasótt (einnig nefnt blóðeitrun), sem er alvarleg sýking með bólgusvörun um allan líkamann sem getur verið lífshættulegt og krefst tafalausrar læknishjálpar.
- ef þú færð verk vinstra megin í efri hluta kviðar, verk vinstra megin fyrir neðan rifbeinin eða verk efst í öxlinni, þar sem það getur bent til vandamáls í milta (stækkun á milta eða rífið milta).

- ef þú ert í meðferð vegna alvarlegrar, langvarandi daufkyrningafæðar og þú ert með blóð í þvagi (blóðmiga). Læknirinn gæti tekið reglulegar þvagprufur ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun eða ef prótein finnst í þvagini (prótínmiga).

Algeng aukaverkun af notkun filgrastim er sársauki í vöðvum eða beinum (verkir í stoðkerfi) sem hægt er að draga úr með því að taka hefðbundin verkjastillandi lyf. Hjá sjúklingum sem gangast undir stofnfrumuígræðslu eða beinmergsígræðslu getur hýsilsótt (Graft versus Host Disease) komið fram, þetta eru viðbrögð sem frumurnar frá gjafanum sýna gegn frumum sjúklingsins sem fékk ígræðsluna; teikn og einkenni eru meðal annars útbrot á lófum eða iljum og sár og eymsli í munni, meltingarfærum, lifur, húð eða augum, lungum, leggöngum og liðamótum.

Hjá heilbrigðum stofnfrumugjöfum getur komið fram aukning hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun) og fækkun blóðflagna. Þetta dregur úr getu blóðsins til að storkna (blóðflagnafæð). Læknirinn mun fylgjast með þessu.

Mjög algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðflagna sem dregur úr getu blóðsins til að storkna (blóðflagnafæð)
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- höfuðverkur
- niðurgangur
- uppköst
- ógleði
- óvenjulegt hárlós eða hárbýnning (skalli)
- þreyta
- eymsli og bólga í slímhúð meltingarvegar sem liggur frá munni til endaparms (bólga í slímhúð)
- hiti

Algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bólga í lungum (berkjubólga)
- sýking í efri öndunarvegi
- þvagfærayking
- minnkuð matarlyst
- svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- sundl
- minnkað tilfinninganæmi, einkum í húð (tilfinningarvannæmi)
- fiðringur eða doði í höndum eða fótum (náladofi)
- lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- hósti, hósta upp blóði (blóðhósti)
- verkir í munni og hálsi (verkir í munnkoki)
- blóðnasir
- hægðatregða
- verkur í munni
- stækkuð lifur
- húðútbrot
- hörundsroði
- vöðvakrampar
- verkir við þvaglát
- brjóstverkur
- verkir
- almennur slappleiki (þróttleysi)
- almennur lasleiki
- bólga í höndum og fótum (bjúgur í útlimum)
- aukning ákveðinna ensíma í blóði
- breytingar á efnasamsetningu blóðs

- viðbrögð við blóðgjöf

Sjaldgæfar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- fjölgun hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun)
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- höfnun ígrædds beinmergs (hýsilssótt)
- mikil þvagsýra í blóði sem getur valdið þvagsýrugigt (þvagsýrudreyri) (hækkun þvagsýra í blóði)
- lifrarskemmdir af völdum sjúkdóms sem veldur stíflun í háræðum lifrarinnar (bláæðateppusjúkdómur)
- lungun virka ekki sem skyldi og valda mæði (öndunarbílun)
- bólga og/eða vökvi í lungum (lungnabjúgur)
- bólga í lungum (milliveflungnasjúkdómur)
- óeðlilegar röntgenmyndir af lungum (íferð í lungu)
- blæðing frá lunga
- skortur á upptöku súrefnis í lunga (súrefnisskortur)
- upphleypt húðútbrot (dröfnuörðuútbrot)
- sjúkdómur sem veldur þynningu beina, sem veikir beinin og gerir þau stökkari og líklegri til að brotna (beinþynning)
- viðbrögð á stungustað

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum):

- miklir verkir í beinum, brjóstakassa, meltingarvegi eða liðamótum (sigðkornablóðleysi með kreppu)
- skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmis viðbrögð)
- verkir og þroti í liðum, sem líkjast þagsýrugigt (kristallagigt)
- breytingar á vökvajafnvægi líkamans, sem geta komið fram sem bjúgur (truflun á vökvarúmmáli)
- bólga í æðum húðarinnar
- plömulituð, upphækkuð, sársaukafull sár á útlimum og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita (Sweetsheilkenni)
- versnandi iktsýki
- óeðlilegar breytingar á þvagi
- minnkuð beinþéttni
- ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanum um líkamann), sjá kafla 2

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zefylti

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og á áfylltu sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Með tilliti til geymslupóls og notkunar utan sjúkrahúsa má sjúklingurinn taka má lyfið úr kæli og geyma við stofuhita (en ekki yfir 25°C) í eitt tímabil sem nemur allt að 72 klukkustundum. Við lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kæli heldur skal því fargað.

Ekki nota skal nota lyfið ef vart verður við að lyfið sé gruggugt eða agnir í því.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zefylti inniheldur

- Zefylti 30 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn: Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón einingar, 300 µg af filgrastimi í 0,5 ml (samsvarar 0,6 mg/ml)
- Zefylti 48 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn: Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón einingar, 480 µg af filgrastimi í 0,5 ml (samsvarar 0,96 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru: natríumasetat, sorbitól (E420), pólýsorbit 80 (E433), köfnunarefnisgas og vatn til inndælingar. Sjá kafla 2: „Zefylti inniheldur sorbitól (E420), pólýsorbit 80 (E433) og natríum“.

Lýsing á útliti Zefylti og pakkingastærðir

Zefylti er tær, litlaus eða örlítið gulleitt stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri glersprautu með inndælingarnál (ryðfrítt stál) með nálaröryggisbúnaði og án nálaröryggisbúnaðar.

Zefylti er fáanlegt í pakkingum sem innihalda 1 og 5 áfylltar sprautur (með nálaröryggisbúnaði og án nálaröryggisbúnaðar). Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

ARROW GENERIQUES
Phone: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Generis Farmaceutica S. A
Phone: +351 21 4967120

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

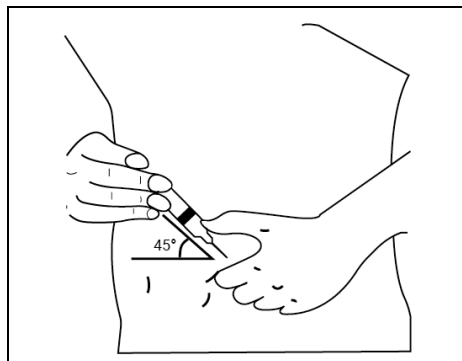
Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig

Þessi kafli inniheldur leiðbeiningar um hvernig þú átt að sprauta sjálfan þig með Zefylti. **Það er mikilvægt að þú reynir ekki að sprauta þig sjálf(ur) án þess að hafa fengið sérstaka þjálfun frá læknum eða hjúkrunarfræðingi.** Zefylti ef afhent með nálaröryggisbúnaði og lækni eða hjúkrunarfræðingur sýnir þér hvernig þú átt að fara að. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að sprauta þig eða hefur einhverjar spurningar skaltu biðja læknum eða hjúkrunarfræðing um aðstoð.

1. Þvoðu þér um hendurnar.
2. Taktu sprautuna úr pakkninginni og fjarlægðu hlífðarhettuna af inndælingarnálinni. Á sprautunum eru kvörðunarhringir sem gera það kleift að nota aðeins hluta þeirra ef á þarf að halda. Hver kvörðunarhringur samsvarar 0,025 ml rúmmáli. Ef aðeins þarf að nota hluta sprautunnar skal fjarlægja umfram magn lausnar fyrir inndælingu.
3. Athugaðu fyrningardagsetninguna á miðanum á áfylltu sprautunni (EXP). Ekki nota sprautuna ef komið er fram yfir síðasta dag þess mánaðar sem þar kemur fram.
4. Athugaðu útlit Zefylti. Lyfið verður að vera glær og litlaus vökvi. Ef það er mislitun, ský eða agnir í þvímáttu ekki nota það.
5. Hreinsaðu húðina með sprittþurrku á stungustaðnum.
6. Myndaðu fellingu með því að klípa í húðina með þumli og vísifingri.
7. Stingdu nálinni inn í húðfellinguna með hröðum og þéttum aðgerðum.



8. Haltu húðinni í klemmu, þrýstu stimplinum hægt og jafnt niður þar til allur skammturinn hefur verið gefinn og ekki er hægt að þrýsta stimplinum frekar niður. Losaðu ekki þrýstinginn á stimplinn.
9. Eftir að þú hefur sprautað vökvanum skaltu fjarlægja sprautuna úr húðinni á meðan þú heldur þrýstingi á stimplinn og slepptu síðan húðinni.
10. Slepptu takinu á stimplinum. Nálaröryggisbúnaðurinn færir strax til og hylur nálina.
11. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi. Notaðu aðeins hverja sprautu fyrir eina inndælingu.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

Lausnina skal athuga sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir án agna. Fyrir notkun skal skoða sprautuna og aðeins nota ef engin merki eru um sprungur eða brot, nálarhlífin er heil og rétt fest og nálin er ekki ber/beygð.

Ef Zefylti er óvart sett í hita undir frostmarki hefur það ekki skaðleg áhrif á stöðugleika lyfsins.

Zefylti sprautur eru eingöngu einnota.

Þynning fyrir lyfjagjöf (valkvætt)

Ef þess gerist þörf má þynna Zefylti í 50 mg/ml (5%) glúkósalausn. Ekki má þynna Zefylti með natríumklóríð lausnum.

Ekki er mælt með þynningu niður fyrir 0,2 ME./ml (2 µg/ml) á neinum tímapunkti.

Fyrir sjúklinga sem fá meðferð með filgrastimi sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 ME/ml (15 µg/ml) skal bæta HSA (human serum albumin) við lausnina svo lokahlutfallið verði 2 mg/ml.

Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal gefa heildarskammta af filgrastim sem nema minna en 30 ME (300 µg) með 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúmínlausn (Ph.Eur) úr sermi manna.

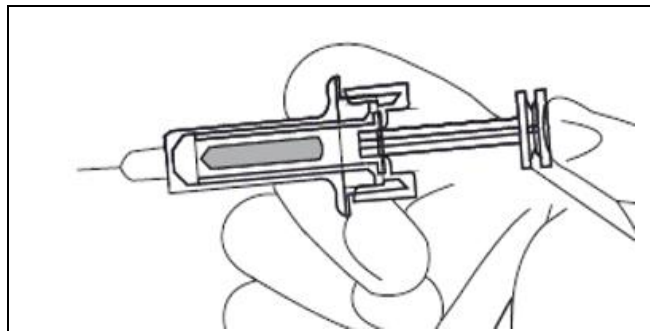
Þegar filgrastim er þynnt í 50 mg/ml (5%) glúkósalausn er það samrýmanlegt með gleri og pólýprópýlen.

Eftir þynningu: Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislyfs, lausnar eftir þynningu í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á lyfið að notast tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand við notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C, nema þynning lyfsins hafi átt sér stað við staðlaða og gildaða smitgát.

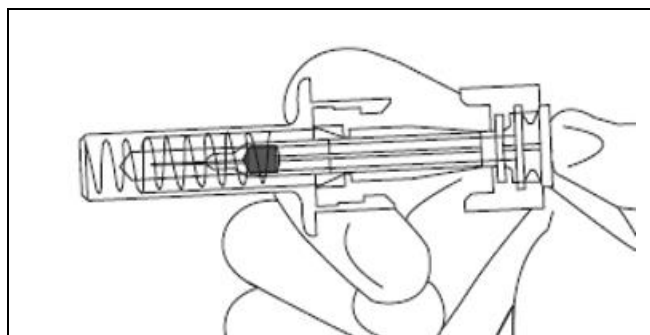
Notkun áfylltu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Áfyllta sprautan hefur áfastan sérstakan sjálfvirkan öryggisbúnað fyrir nálina til að koma í veg fyrir meiðsl af völdum nálar. Haltu höndum fyrir aftan nálina þegar áfyllta sprautan er meðhöndluð.

1. Sprautaðu þig með því að fara eftir leiðbeiningunum hér að neðan.
2. Gríptu um fingurgripið og þrýstu stimplinum inn þar til allur skammturinn hefur verið gefinn. Sjálfvirka öryggishlífin virkjað EKKI nema ALLUR skammturinn hafi verið gefinn.



3. Fjarlægðu sprautuna af húðinni, slepptu síðan stimplinum og láttu nálina hreyfast upp þar til öll nálin er varin og læsist á sinn stað.



Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.