

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zefylti 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita
Zefylti 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zefylti 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 60 milioni di unità (MU) (equivalenti a 600 microgrammi [mcg]) di filgrastim*.

Ogni siringa preriempita contiene 30 MU (equivalenti a 300 mcg) di filgrastim in 0,5 mL (0,6 mg/mL).

Zefylti 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 96 milioni di unità (MU) (equivalenti a 960 microgrammi [mcg]) di filgrastim*.

Ogni siringa preriempita contiene 48 MU (equivalenti a 480 mcg) di filgrastim in 0,5 mL (0,96 mg/mL).

*Filgrastim (fattore umano ricombinante metionilato stimolante le colonie granulocitarie) è prodotto in cellule di *Escherichia coli* mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 0,04 mg di polisorbato 80 (E433) e 50 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione limpida, incolore o leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zefylti è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per neoplasie maligne (ad eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia grave prolungata.

La sicurezza e l'efficacia del Zefylti sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Zefylti è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (*peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia severa congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (CAN, conta assoluta dei neutrofili) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, e una storia di infezioni severe o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Zefylti è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze correlate all'infezione.

Zefylti è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (CAN minore o uguale a $1 \times 10^9/L$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con filgrastim deve essere effettuata solo in collaborazione con centri oncologici con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in ematologia, e dotati delle necessarie attrezzature diagnostiche. Le procedure di mobilitazione e di aferesi devono essere effettuate in collaborazione con centri ematologici ed oncologici con adeguata esperienza in questo campo, dove il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche possa essere correttamente effettuato.

Chemioterapia citotossica standard

Posologia

La dose raccomandata di filgrastim è di 0,5 MU (5 mcg)/kg/die. La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Negli studi clinici randomizzati, è stata utilizzata una dose per via sottocutanea pari a 230 mcg/m²/die (4–8,4 mcg/kg/die).

La dose giornaliera di filgrastim deve continuare fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e questi non siano tornati ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemia linfoide, si prevede che la durata del trattamento richiesta per soddisfare questi criteri potrebbe raggiungere i 14 giorni. Dopo terapia di induzione e consolidamento per leucemiamieloide acuta la durata del trattamento può essere sostanzialmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica usati.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, solitamente già 1-2 giorni dopo l'inizio della terapia con filgrastim si riscontra un aumento, di natura transitoria, del numero dei neutrofili. Tuttavia, per ottenere una risposta terapeutica prolungata, la terapia con filgrastim non deve essere interrotta prima del raggiungimento del nadir previsto e prima che la conta dei neutrofili sia ritornata a livelli normali. Pertanto si sconsiglia un'interruzione prematura della terapia con filgrastim prima del raggiungimento del previsto nadir dei neutrofili.

Modo di somministrazione

Filgrastim può essere somministrato per iniezione sottocutanea giornaliera oppure per infusione endovenosa giornaliera diluito in soluzione di glucosio al 5% della durata di 30 minuti (vedere paragrafo 6.6). Nella maggior parte dei casi, è preferibile la via sottocutanea. Vi è evidenza da uno studio di somministrazione di dose singola che la somministrazione endovenosa può ridurre la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di tale dato rispetto alla somministrazione multidose non è chiara. La scelta della via di somministrazione deve essere basata sulle condizioni cliniche del singolo paziente.

Pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Posologia

La dose iniziale raccomandata di Zefylti è di 1 MU (10 mcg)/kg/die. La prima dose di Zefylti deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica e almeno 24 ore dopo l'infusione di midollo osseo.

Una volta che il nadir dei neutrofili è stato superato, la dose giornaliera di filgrastim deve essere adattata alla risposta dei neutrofili, come riportato nella tabella seguente:

Tabella 1: dose giornaliera di filgrastim contro la risposta dei neutrofili

Conta dei neutrofili	Aggiustamento della dose di Zefylti
> $1 \times 10^9/L$ per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU (5 mcg)/kg/die
Quindi, se CAN rimane > $1 \times 10^9/L$ per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere filgrastim
Se CAN diminuisce a valori < $1 \times 10^9/L$ durante il periodo di trattamento, la dose di Zefylti deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti	
<i>CAN = conta assoluta dei neutrofili</i>	

Modo di somministrazione

Filgrastim può essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti o 24 ore, oppure per infusione sottocutanea continua di 24 ore. Zefylti deve essere diluito in 20 mL di una soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Per la mobilitazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto autologo di PBPC

Posologia

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC quando usato da solo è di 1 MU (10 mcg)/kg/die per 5-7 giorni consecutivi. Periodo di effettuazione della leucaferesi: 1 o 2 leucaferesi nei giorni 5 e 6 sono generalmente sufficienti. In altre circostanze possono rendersi necessarie ulteriori leucaferesi. La somministrazione di filgrastim deve essere mantenuta fino all'ultima leucaferesi.

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU (5 mcg)/kg/die a partire dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia, fino al superamento del nadir atteso dei neutrofili e fino al recupero di una conta normale degli stessi. La leucaferesi deve essere effettuata nel periodo in cui la CAN aumenta da < $0,5 \times 10^9/L$ a > $5 \times 10^9/L$. Nei pazienti che non sono stati trattati con chemioterapia ad alte dosi è spesso sufficiente una sola leucaferesi. In altre circostanze, si raccomandano ulteriori leucaferesi.

Modo di somministrazione

Filgrastim per la mobilitazione delle PBPC quando utilizzato in monoterapia:

Filgrastim può essere somministrato per infusione sottocutanea continua in 24 ore o per iniezione sottocutanea. Per l'infusione filgrastim deve essere diluito in 20 mL di una soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Filgrastim per la mobilitazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva:

Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Per la mobilitazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto allogenico delle PBPC

Posologia

Per la mobilitazione delle PBPC in donatori sani, filgrastim deve essere somministrato alla dose di 1 MU (10 mcg)/kg/die per 4-5 giorni consecutivi. La leucaferesi deve essere iniziata il giorno 5 e deve

proseguire fino al giorno 6, se necessario, al fine di raccogliere un numero di cellule CD34⁺ pari a 4×10^6 cellule per kg di peso corporeo del ricevente.

Modo di somministrazione

Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Pazienti con neutropenia cronica grave (SCN)

Posologia

Neutropenia congenita: La dose iniziale raccomandata è di 1,2 MU (12 mcg)/kg/die come dose singola o come dosi divise.

Neutropenia idiopatica o ciclica: La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU (5 mcg)/kg/die come dose singola o come dosi divise.

Aggiustamento della dose: Filgrastim deve essere somministrato quotidianamente per iniezione sottocutanea fino a quando venga raggiunta, e possa essere mantenuta, una conta dei neutrofili superiore a $1,5 \times 10^9/L$. Una volta ottenuta tale risposta, deve essere stabilita la dose minima efficace a mantenere questo livello. E' necessaria una somministrazione quotidiana a lungo termine per mantenere un conteggio dei neutrofili adeguato. Dopo una o due settimane di terapia, la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata, in base alla risposta del paziente. Successivamente la dose può essere aggiustata individualmente ogni 1 o 2 settimane, allo scopo di mantenere un conteggio medio dei neutrofili tra $1,5 \times 10^9/L$ e $10 \times 10^9/L$. Uno schema più rapido di incremento progressivo può essere preso in considerazione nei pazienti che presentano infezioni gravi. Negli studi clinici, il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi fino a ≤ 24 mcg/ kg/die. La sicurezza a lungo termine della somministrazione di filgrastim a dosi maggiori di 24 mcg/ kg/die in pazienti affetti da SNC non è stata stabilita.

Modo di somministrazione

Neutropenia congenita, idiopatica o ciclica: Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Pazienti con infezione da HIV

Posologia

Per il recupero della neutropenia:

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 0,1 MU (1 mcg)/kg/die con incrementi fino ad un massimo di 0,4 MU (4 mcg)/kg/die, fino al raggiungimento, e al mantenimento, di una conta dei neutrofili normale ($CAN > 2 \times 10^9/L$). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a questi dosaggi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

In un piccolo numero di pazienti (< 10%), sono state necessarie dosi fino a 1 MU (10 mcg)/kg/die per ottenere il recupero della neutropenia.

Per il mantenimento di una conta dei neutrofili normali:

Una volta ottenuto il recupero della neutropenia, deve essere stabilita la dose minima efficace per mantenere una conta normale dei neutrofili. Si raccomanda un dosaggio iniziale a giorni alterni di 30 MU (300 mcg)/die. Ulteriori aggiustamenti del dosaggio possono rendersi necessari, in base alla CAN del paziente, per mantenere una conta dei neutrofili $> 2 \times 10^9/L$. Negli studi clinici, sono stati necessari dosaggi di 30 MU (300 mcg)/die da 1 a 7 giorni alla settimana per mantenere una $CAN > 2 \times 10^9/L$, con una frequenza mediana di 3 giorni alla settimana. Possono essere necessarie somministrazioni a lungo termine per mantenere la $CAN > 2 \times 10^9/L$.

Modo di somministrazione

Recupero della neutropenia o mantenimento di una conta dei neutrofili normali: Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Anziani

Negli studi clinici con filgrastim è stato incluso un piccolo numero di pazienti anziani, ma non sono stati eseguiti studi specifici per questo gruppo di soggetti; pertanto non è possibile raccomandare uno specifico schema posologico.

Compromissione renale

Gli studi condotti con il filgrastim in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, dimostrano che questo medicinale mostra un profilo farmacocinetico e farmacodinamico simile a quello osservato negli individui sani. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio in tali circostanze.

Uso pediatrico nella SCN e nelle neoplasie

Il 65% dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla SCN aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è risultata evidente per questa fascia di età, che comprendeva in maggioranza pazienti con neutropenia congenita. Non sono state riscontrate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati per SCN.

I dati degli studi clinici condotti su pazienti pediatrici indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Lo schema posologico per i pazienti pediatrici è quindi uguale a quello impiegato per gli adulti trattati con chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Avvertenze speciali e precauzioni in tutte le indicazioni

Ipersensibilità

In pazienti trattati con filgrastim sono state riportate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, che si verificano durante il trattamento iniziale o successivamente. Sospendere definitivamente il trattamento con filgrastim in pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare filgrastim a pazienti con una storia di ipersensibilità a filgrastim o pegfilgrastim.

Eventi avversi a carico dei polmoni

Dopo somministrazione di G-CSF sono stati segnalati casi di reazioni avverse polmonari, in particolare malattia polmonare interstiziale. I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o polmonite possono essere maggiormente a rischio. L'insorgenza di segni polmonari come tosse,

febbre ed ipossia in associazione con evidenze radiologiche di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare possono costituire i segni iniziali della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Si deve interrompere la terapia con filgrastim e intraprendere un trattamento idoneo.

Glomerulonefrite

Glomerulonefrite è stata riportata in pazienti che ricevono filgrastim e pegfilgrastim. Gli eventi di glomerulonefrite si sono generalmente risolti dopo riduzione della dose o la sospensione di filgrastim e di pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio mediante analisi delle urine.

Sindrome da perdita capillare

La sindrome da perdita capillare, che può essere fatale se il trattamento è ritardato, è stata riportata dopo somministrazione del fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emocoagulazione. I pazienti che sviluppano sintomi della sindrome da perdita capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura splenica

Casi di splenomegalia e casi di rottura splenica generalmente asintomatici sono stati riportati in pazienti e donatori sani dopo somministrazione di filgrastim. Alcuni casi di rottura splenica sono stati fatali. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere valutata nei donatori e/o nei pazienti che lamentano dolore alla zona addominale superiore sinistra o dolore all'estremità della spalla. È stato osservato che le riduzioni della dose di filgrastim hanno rallentato o arrestato la progressione della splenomegalia in pazienti con neutropenia cronica severa, e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

Proliferazione di cellule maligne

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie può favorire la proliferazione di cellule mieloidi *in vitro* ed effetti simili possono essere riscontrati *in vitro* su alcune cellule non mieloidi.

Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim ai pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica non sono state dimostrate. Filgrastim non è indicato in tali situazioni. Particolare attenzione deve essere posta nella diagnosi differenziale tra trasformazione blastica nella leucemia mieloide cronica e leucemia mieloide acuta.

Leucemia mieloide acuta

A causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia, nei pazienti con LMA secondaria filgrastim deve essere somministrato con cautela. La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim nei pazienti di età < 55 anni con LMA *de novo* e citogenetica favorevole (t(8;21), t(15;17), e inv(16)) non sono state dimostrate.

Trombocitopenia

Trombocitopenia è stata riportata in pazienti trattati con filgrastim. Pertanto, la conta piastrinica deve essere attentamente monitorata, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. Deve essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim in pazienti con neutropenia cronica grave che sviluppano trombocitopenia (conta piastrinica < 100 x 10⁹/L).

Leucocitosi

In meno del 5% dei pazienti oncologici trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MU/kg/die (3 mcg/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a $100 \times 10^9/L$. Non sono stati riportati effetti indesiderati direttamente attribuibili a un tale grado di leucocitosi. Tuttavia, in considerazione dei potenziali rischi associati a una leucocitosi severa, durante la terapia con filgrastim devono essere effettuati controlli a intervalli regolari della conta leucocitaria. Il trattamento con filgrastim deve essere interrotto immediatamente se la conta leucocitaria supera il valore di $50 \times 10^9/L$ dopo il nadir atteso. Durante il periodo di somministrazione di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC, il trattamento deve essere interrotto o il suo dosaggio deve essere ridotto se la conta leucocitaria supera $70 \times 10^9/L$.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, c'è un rischio potenziale di immunogenicità. Il tasso di formazione di anticorpi contro filgrastim è generalmente basso. Con tutti i biologici è atteso lo sviluppo di anticorpi leganti; tuttavia, ad oggi essi non sono stati associati ad attività neutralizzante.

Aortite

È stata segnalata aortite in seguito a somministrazione di G-CSF in soggetti sani e in pazienti oncologici. I sintomi riscontrati includevano febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'infiammazione (per es., proteina C-reattiva e conta dei leucociti). Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata (TC) e si è generalmente risolta dopo la sospensione del G-CSF. Vedere anche paragrafo 4.8.

Avvertenze speciali e precauzioni correlate alle co-morbidità

Precauzioni speciali nell'anemia a cellule falciformi o con tratto falcemico

Nei pazienti con anemia a cellule falciformi o con tratto falcemico trattati con filgrastim sono state osservate crisi falciformi, in alcuni casi fatali. Nei pazienti con tratto falcemico o con anemia a cellule falciformi il medico deve usare cautela nel prescrivere filgrastim.

Osteoporosi

Il monitoraggio della densità ossea può essere indicato nei pazienti con osteoporosi sottoposti a terapia continua con filgrastim per più di 6 mesi.

Precauzione speciale nei pazienti oncologici

Filgrastim non deve essere utilizzato per aumentare la dose della chemioterapia citotossica oltre i dosaggi standard.

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

Deve essere prestata particolare attenzione nel trattamento dei pazienti con chemioterapia ad alte dosi, perché una risposta tumorale più favorevole non è stata dimostrata e perché la somministrazione di chemioterapici ad alte dosi può aumentare gli effetti tossici, compresi gli effetti cardiaci, polmonari, neurologici e dermatologici (fare riferimento alle informazioni prescrittive degli specifici agenti chemioterapici utilizzati).

Effetti della chemioterapia su eritrociti e trombociti

Il trattamento con solo filgrastim non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia in seguito alla chemioterapia mielosoppressiva. A causa della possibilità di ricevere dosi più alte di chemioterapia (ad es. dose completa secondo lo schema posologico previsto), il paziente può essere esposto a un rischio maggiore di trombocitopenia e anemia. Si raccomandano pertanto controlli

regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere prestata durante la somministrazione, sia in monoterapia sia in associazione, di agenti chemioterapici che notoriamente inducono trombocitopenia severa.

È stato dimostrato che l'impiego delle PBPC mobilizzate con filgrastim riduce la gravità e la durata della trombocitopenia in seguito a chemioterapia mielosoppressiva o mieloablativa.

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con carcinoma mammario e polmonare

Nell'ambito dello studio osservazionale post-marketing, la sindrome mielodisplastica (SMD) e la leucemia mieloide acuta (LMA) sono state associate all'uso di pegfilgrastim, un medicinale alternativo al G-CSF, in associazione a chemioterapia e/o radioterapia in pazienti con carcinoma mammario e polmonare. Non è stata osservata una simile associazione tra filgrastim e SMD/LMA. Tuttavia, i pazienti con carcinoma mammario e i pazienti con carcinoma polmonare devono essere monitorati per individuare segni e sintomi di SMD/LMA.

Altre precauzioni speciali

Gli effetti di filgrastim in pazienti con una sostanziale riduzione dei progenitori mieloidi non sono stati studiati. Filgrastim agisce primariamente sui precursori dei neutrofili per esercitare il suo effetto di aumento della conta dei neutrofili. Pertanto, nei pazienti con un numero ridotto di precursori dei neutrofili (come quelli trattati con radioterapia o chemioterapia estensiva, o coloro con infiltrazione midollare da tumore) la risposta può essere minore.

Patologie vascolari, comprendenti la malattia veno-occlusiva e alterazioni del volume dei liquidi sono state occasionalmente riportate nei pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto.

Nei pazienti trattati con G-CSF G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti sia casi di malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) che decessi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

L'aumento dell'attività emopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato a immagini radiografiche ossee transitoriamente anomale. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione dei dati radiologici.

Precauzioni speciali nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

Mobilizzazione

Non vi sono studi randomizzati di confronto prospettici tra i due metodi di mobilizzazione raccomandati (filgrastim da solo, o in associazione con chemioterapia mielosoppressiva) all'interno della stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra singoli pazienti e tra i test di laboratorio di cellule CD34⁺ dimostra la difficoltà del confronto tra studi differenti. Pertanto è difficile raccomandare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve essere valutata in relazione agli obiettivi generali del trattamento per singolo paziente.

Esposizione pregressa ad agenti citotossici

Nei pazienti estensivamente pretrattati con terapia mielosoppressiva è possibile che la mobilizzazione di PBPC non sia sufficiente a ottenere il numero minimo raccomandato di cellule ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg) o che l'accelerazione del recupero piastrinico sia meno marcata.

Alcuni agenti citotossici mostrano una tossicità particolare sulle cellule progenitrici emopoietiche e possono contrastarne la mobilizzazione. Sostanze quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrati per un periodo prolungato prima dei tentativi di mobilizzazione di cellule progenitrici, possono ridurre il numero di cellule raccolte. Comunque, la somministrazione di melfalan, carboplatino o BCNU in associazione al filgrastim si è dimostrata efficace nella mobilizzazione delle

cellule progenitrici. Qualora sia previsto un trapianto di PBPC, è opportuno programmare la mobilitazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento previsto per il paziente. Occorre prestare particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilitate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se la raccolta cellulare è inadeguata secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non richiedano l'impiego di cellule progenitrici.

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

Nella valutazione quantitativa delle cellule progenitrici ottenute nei pazienti trattati con filgrastim deve essere prestata particolare attenzione al metodo di conta. I risultati della conta delle cellule CD34⁺ mediante citometria a flusso variano a seconda della specifica metodologia utilizzata e le raccomandazioni dei numeri ricavati da studi condotti in altri laboratori devono essere interpretati con cautela.

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34⁺ reinfuse e la velocità di recupero delle piastrine dopo chemioterapia ad alte dosi indica una relazione complessa, ma costante.

La raccomandazione relativa al numero minimo di $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg si basa su esperienze pubblicate che hanno portato ad un recupero ematologico adeguato. Quantità superiori al numero minimo indicato appaiono correlate a un recupero più rapido, quantità inferiori a un recupero più lento.

Precauzioni speciali nei donatori sani sottoposti a mobilitazione delle PBPC

La mobilitazione delle PBPC non comporta un beneficio clinico diretto nei donatori sani e deve essere presa in considerazione soltanto con l'obiettivo di un trapianto di cellule staminali allogeniche.

La mobilitazione delle PBPC deve essere presa in considerazione solo nei donatori che soddisfino i normali criteri di eleggibilità, clinici e di laboratorio, per la donazione di cellule staminali, prestando particolare attenzione ai parametri ematologici e alla presenza di malattie infettive.

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim non sono state valutate in donatori sani di età < 16 anni o > 60 anni.

Nel 35% dei soggetti studiati è stata riscontrata una trombocitopenia transitoria (piastrine < $100 \times 10^9/L$) dopo somministrazione di filgrastim e di leucaferesi. Tra questi, sono stati descritti due casi con piastrine < $50 \times 10^9/L$ attribuiti alla procedura di leucaferesi.

Se fosse richiesta più di una leucaferesi, i donatori con piastrine < $100 \times 10^9/L$ prima della leucaferesi devono essere controllati con particolare attenzione; in generale, l'aferesi non deve essere effettuata se il numero di piastrine è < $75 \times 10^9/L$.

Non deve essere effettuata la leucaferesi nei donatori in terapia con anticoagulanti o che presentino alterazioni note dell'emostasi.

I donatori che ricevono G-CSF per la mobilitazione delle PBPC devono essere controllati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

Precauzioni speciali in riceventi di PBPC mobilitate con filgrastim

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra le PBPC allogeniche e il ricevente possono essere associate a un aumento del rischio di GvHD acuta e cronica, in confronto al trapianto di midollo osseo.

Precauzioni speciali nei pazienti con SCN

Filgrastim non deve essere somministrato a pazienti affetti da neutropenia congenita grave che

sviluppano leucemia o che manifestino evoluzione a leucemia.

Emocromo

Possono verificarsi altre alterazioni del quadro ematologico, tra cui anemia e incrementi transitori dei progenitori mieloidi, che richiedono un attento monitoraggio dell'emocromo.

Trasformazione in leucemia o in sindrome mielodisplastica

Particolare attenzione deve essere prestata alla diagnosi differenziale tra SCN e altre patologie ematologiche quali anemia aplastica, mielodisplasia e leucemia mieloide. Prima dell'inizio del trattamento devono essere effettuati un emocromo completo con conta differenziale e conta piastrinica, nonché una valutazione della morfologia del midollo osseo e un cariotipo.

Negli studi clinici in pazienti con SCN trattati con filgrastim c'è stata una bassa frequenza (circa il 3%) di sindromi mielodisplastiche (SMD) o leucemia. Tale evenienza è stata osservata solo nei pazienti con neutropenia congenita. Le SMD e le leucemie sono complicanze naturali della malattia e non è certo se esista una relazione con il trattamento con filgrastim. In circa il 12% dei pazienti con valutazione citogenetica nella norma al basale sono state successivamente riscontrate anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute analisi di routine. Attualmente non è noto se il trattamento a lungo termine dei pazienti con SCN possa predisporre i pazienti ad anomalie citogenetiche, a SMD o a una trasformazione leucemica. In questi pazienti si raccomandano analisi morfologiche e citogenetiche del midollo osseo a intervalli regolari (approssimativamente ogni 12 mesi).

Altre precauzioni speciali

Le cause di neutropenia transitoria, come le infezioni virali, devono essere escluse.

L'ematuria è stata comune e la proteinuria si è verificata in un piccolo numero di pazienti. L'esame delle urine deve essere effettuato a intervalli regolari allo scopo di rilevare tali eventi.

La sicurezza e l'efficacia nei neonati e nei pazienti con neutropenia autoimmune non sono state dimostrate.

Precauzioni speciali nei pazienti con infezione da HIV

Emocromo

La conta assoluta dei neutrofili (ANC) deve essere monitorata attentamente, soprattutto durante le prime settimane di terapia con filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di determinare quotidianamente la CAN durante i primi 2-3 giorni di somministrazione di filgrastim. Successivamente, si consiglia di determinare la CAN almeno due volte alla settimana durante le prime 2 settimane e, successivamente, una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. In caso di somministrazione intermittente di 30 MU (300 mcg)/die di filgrastim, si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo della CAN. Per determinare il valore minimo o nadir della CAN di un paziente, si raccomanda di prelevare i campioni di sangue destinati alla determinazione della CAN immediatamente prima della somministrazione prevista di filgrastim.

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

Il trattamento con filgrastim da solo non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia dovute a medicinali mielosoppressivi. Poiché, con l'impiego di filgrastim, è possibile somministrare dosi maggiori o un numero maggiore di questi medicinali, il paziente può andare incontro a un rischio aumentato di trombocitopenia o anemia. Si raccomanda un monitoraggio regolare dell'ematocrito (vedere sopra).

Infezioni e neoplasie maligne causa della mielosoppressione

Una neutropenia può essere dovuta all'infiltrazione midollare da infezioni opportunistiche, come *Mycobacterium avium* complex, o a neoplasie maligne, come i linfomi. Nei pazienti con infezioni o neoplasie maligne note infiltranti il midollo osseo occorre prendere in considerazione un adeguato trattamento della malattia di base in aggiunta alla somministrazione di filgrastim per il trattamento della neutropenia. Non sono stati ben definiti gli effetti di filgrastim sulla neutropenia dovuta a infezioni o a neoplasie maligne infiltranti il midollo osseo.

Eccipienti

Sorbitolo (E420)

Zefylti contiene sorbitolo (E420). I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (*hereditary fructose intolerance*, HFI) non devono assumere questo medicinale se non strettamente necessario.

Ai neonati e ai bambini (di età inferiore ai 2 anni) non può ancora essere diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI). I medicinali (contenenti sorbitolo/fruttosio) somministrati per via endovenosa possono essere pericolosi per la vita e devono essere controindicati in questi pazienti, a meno che il bisogno clinico non sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili.

Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

Polisorbato 80 (E433)

Questo medicinale contiene 0,02 mg di polisorbato 80 per ogni siringa preriempita. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim somministrato nello stesso giorno della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dato che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, si sconsiglia l'uso di filgrastim nelle 24 ore precedenti e successive alla chemioterapia. Dati preliminari da un piccolo numero di pazienti trattati contemporaneamente con filgrastim e 5-Fluorouracile indicano che la neutropenia può essere aggravata.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e citochine non sono ancora state studiate in studi clinici.

Poiché il litio promuove il rilascio dei neutrofili, è probabile che potenzi l'effetto di filgrastim. Sebbene questa interazione non sia stata formalmente studiata, non vi è nessuna evidenza che possa essere dannosa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati adeguati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Nei conigli è stata osservata

un'aumentata incidenza di aborti in seguito all'esposizione a multipli elevati delle dosi cliniche e in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). In letteratura sono descritti casi nei quali è stato dimostrato il passaggio placentare del filgrastim in donne in gravidanza.

Filgrastim non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se filgrastim/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con filgrastim tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Filgrastim non ha avuto effetti sulla riproduzione né sulla fertilità in ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Filgrastim può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di filgrastim, possono verificarsi capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che possono verificarsi durante il trattamento con filgrastim comprendono: reazione anafilattica, eventi avversi polmonari gravi (compresa polmonite interstiziale e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)), sindrome da perdita capillare, splenomegalia severa/rottura splenica, trasformazione in sindrome mielodisplastica o leucemia in pazienti affetti da SCN, GvHD in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico o trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico e crisi falciformi in pazienti con anemia a cellule falciformi.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono piressia, dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore osseo, dolore dorsale, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo), anemia, vomito e nausea. Negli studi clinici su pazienti oncologici, il dolore muscoloscheletrico era lieve o moderato nel 10% e severo nel 3% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

I dati nella tabella seguente descrivono le reazioni avverse riportate da studi clinici e segnalazioni spontanee. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infezioni ed infestazioni		Sepsi Bronchite Infezione delle vie respiratorie superiori Infezione delle vie urinarie		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Anemia ^c	Splenomegalia ^a Emoglobina diminuita ^c	Leucocitosi ^a	Rottura splenica ^a Anemia a cellule falciformi con crisi Ematopoiesi extramidollare
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità al farmaco ^a Malattia del trapianto contro l'ospite ^b	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto ^c Lattato deidrogenasi ematica aumentata	Iperuricemia Acido urico ematico aumentato	Glucosio ematico diminuito Pseudogotta ^a (condrocalcosi da pirofosfato) Alterazione del volume dei fluidi
Disturbi psichiatrici		Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Capogiri Ipoestesia Parestesia		
Patologie vascolari		Ipertensione Ipotensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Sindrome da perdita capillare ^a Aortite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore orofaringeo ^{a,c} Epistassi	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a Edema polmonare ^a Emorragia polmonare Malattia polmonare interstiziale ^a Infiltrazione polmonare ^a	

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
			Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a, e} Vomito ^{a, e} Nausea ^a	Dolore orale Stipsi ^c		
Patologie epatobiliari		Epatomegalia Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Aspartato aminotransferasi aumentata Gamma-glutammina transferasi aumentata	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Eruzione cutanea ^a Eritema	Eruzione maculopapulare	Vasculite cutanea ^a Sindrome di Sweets (dermatosi neutrofila febbrile acuta)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Densità ossea ridotta Peggioramento dell'artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Glomerulonefrite Esami anomali delle urine
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza ^a Infiammazione delle mucose ^a Piressia	Dolore toracico ^a Dolore ^a Astenia ^a Malessere ^c Edema periferico ^c	Reazione nella sede di iniezione	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Reazione da trasfusione ^c		

^a Vedere sezione c (Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

^b Sono stati riportati GvHD e decessi in pazienti dopo trapianto allogenico di midollo osseo (vedere sezione c)

^c Comprende dolore osseo, dolore dorsale, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo

^d Sono stati osservati casi nell'esperienza post-marketing, in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o mobilizzazione delle PBPC

^e Reazioni avverse con maggiore incidenza in pazienti trattati con filgrastim rispetto a quelli trattati con placebo e associate alle conseguenze della patologia maligna sottostante o alla chemioterapia citotossica

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state segnalate reazioni tipo ipersensibilità comprese anafilassi, eruzione cutanea, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione che si manifestavano durante il trattamento iniziale o successivamente. Complessivamente, le segnalazioni erano più frequenti dopo somministrazione e.v. In alcuni casi, i sintomi si sono ripresentati alla ripresa del trattamento, ciò è indicativo di una relazione causale. Nei pazienti che manifestano una severa reazione allergica al filgrastim il trattamento deve essere definitivamente interrotto.

Reazioni avverse polmonari

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, sono state riportate reazioni avverse polmonari che comprendevano malattia polmonare interstiziale, edema polmonare e infiltrazione polmonare con insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Splenomegalia e rottura splenica

Casi di splenomegalia e rottura splenica sono stati riportati a seguito della somministrazione di filgrastim.

Alcuni casi di rottura splenica sono stati fatali (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da perdita capillare

Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati in fase post-marketing, con l'utilizzo di fattore stimolante le colonie granulocitarie. Questi si sono generalmente verificati in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che stavano assumendo più medicinali chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Vasculite cutanea

È stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Non è noto il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim. Nel 2% dei pazienti con SCN è stata segnalata vasculite cutanea dopo uso protratto.

Leucocitosi

Leucocitosi (conta dei globuli bianchi (WBC) $> 50 \times 10^9/L$) è stata segnalata nel 41% dei donatori sani e trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) e leucaferesi è stata segnalata nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

In pazienti trattati con filgrastim, sono stati riportati casi di sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta).

Pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato)

Pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato) è stata riportata nei pazienti oncologici trattati con filgrastim.

Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)

Nei pazienti dopo trapianto allogenico di midollo osseo trattati con G-CSF sono stati descritti sia casi

di malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) che decessi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica

I dati derivati dagli studi clinici, in pazienti pediatrici, indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini che ricevono chemioterapia citotossica, suggerendo che non vi siano differenze di farmacocinetica di filgrastim correlate all'età. L'unica reazione avversa riportata in modo costante è stata dolore muscolo scheletrico che non è differente dall'esperienza nella popolazione adulta.

Ci sono dati insufficienti per una ulteriore valutazione dell'uso di filgrastim nei soggetti pediatrici.

Altre popolazioni speciali

Uso geriatrico

In generale, non sono state osservate differenze nella sicurezza o nell'efficacia tra i soggetti sopra i 65 anni di età, e gli adulti più giovani (> 18 anni di età), che ricevono chemioterapia citotossica e l'esperienza clinica non ha identificato differenze nelle risposte tra pazienti adulti anziani e più giovani.

Non vi sono dati sufficienti per valutare l'uso di filgrastim in soggetti geriatrici per le altre indicazioni approvate di filgrastim.

Pazienti pediatrici con neutropenia cronica grave (SCN)

Casi di diminuzione della densità ossea e osteoporosi sono stati riportati in pazienti pediatrici con neutropenia cronica grave in trattamento cronico con filgrastim.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di un sovradosaggio del filgrastim non sono stati dimostrati.

L'interruzione del trattamento con filgrastim provoca generalmente la diminuzione del 50% del numero dei neutrofili circolanti entro 1 o 2 giorni, con un ritorno a livelli normali in 1-7 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattori stimolanti le colonie, codice ATC: L03AA02

Zeflyti è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Filgrastim, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), induce un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore, con un incremento minore dei monociti. In alcuni pazienti affetti da SCN, filgrastim può inoltre indurre un aumento minore del numero degli eosinofili e dei basofili circolanti rispetto ai valori basali; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. L'aumento del numero dei neutrofili è dose-dipendente

nell'ambito posologico raccomandato. I neutrofili prodotti in risposta a filgrastim mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da tests sulla chemiotassi e sulle proprietà fagocitarie. Al termine del trattamento con filgrastim, il numero dei neutrofili circolanti diminuisce del 50% entro 1-2 giorni, tornando a livelli normali in 1-7 giorni.

L'uso dei filgrastim in pazienti che sono stati sottoposti a chemioterapia citotossica induce una significativa riduzione dell'incidenza, della gravità e della durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con filgrastim riduce significativamente la durata della neutropenia febbrile, del trattamento antibiotico e dell'ospedalizzazione dopo chemioterapia di induzione per leucemia mieloide acuta o terapia mieloablative seguita da trapianto di midollo osseo. L'incidenza di febbre e di infezioni documentate non ha mostrato riduzione in entrambe queste aree. La durata della febbre non si è ridotta dopo terapia mieloablative seguita da trapianto di midollo osseo.

L'impiego di filgrastim da solo o dopo chemioterapia è in grado di mobilitare le cellule progenitrici emopoietiche del sangue periferico. Queste cellule autologhe progenitrici del sangue periferico (PBPC) possono essere raccolte e reinfuse dopo terapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico riducendo la durata del rischio di complicazioni emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine.

I pazienti che hanno ricevuto cellule allogeniche progenitrici del sangue periferico mobilitate con filgrastim, hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido; questo ha portato ad una significativa diminuzione nel tempo di recupero delle piastrine, senza supporti aggiuntivi, in confronto al trapianto allogenico di midollo osseo.

Uno studio retrospettivo europeo sull'utilizzo del G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti affetti da leucemie acute ha indicato un aumento del rischio di GvHD, di mortalità correlata al trattamento (TRM) e di mortalità a seguito della somministrazione del G-CSF. In un altro studio retrospettivo internazionale condotto su pazienti affetti da leucemie mieloidi acute e croniche, non è stato riscontrato alcun effetto sul rischio di GvHD, TRM e di mortalità. Una meta-analisi di studi sui trapianti allogenici, comprendente i risultati di nove studi prospettici randomizzati, 8 studi retrospettivi e 1 studio caso-controllo, non ha segnalato effetti sul rischio di GvHD acuta o cronica o di mortalità precoce correlata al trattamento.

Tabella 3: Rischio relativo (IC: 95%) di GvHD e TRM conseguente al trattamento con il G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo

Rischio relativo (IC: 95%) di GvHD e TRM conseguente al trattamento con il G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo					
Pubblicazione	Periodo dello studio	N	GvHD acuta di grado II-IV	GvHD cronica	TRM
Meta analisi (2003)	1986- 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Studio retrospettivo europeo (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Studio retrospettivo internazionale (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aL'analisi comprende studi che prevedono il trapianto di midollo osseo durante questo periodo; alcuni studi hanno utilizzato la proteina GM-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi)

^bL'analisi comprende pazienti che hanno subito il trapianto di midollo osseo durante questo periodo

Uso del filgrastim per la mobilitazione delle PBPC in donatori normali prima del trapianto allogenico di PBPC

Nei donatori normali, una dose di 10 mcg/kg/die somministrata per via sottocutanea per 4 o 5 giorni

consecutivi consente di raccogliere $\geq 4 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg di peso corporeo del ricevente nella maggior parte dei donatori dopo due leucaferesi.

L'uso di filgrastim in pazienti, pediatrici o adulti, con neutropenia cronica grave (SCN) (neutropenia congenita grave, ciclica o idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico ed una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

L'utilizzo di filgrastim in pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili a livelli normali, permettendo così la somministrazione di medicinali antivirali e/o mielosoppressivi ai dosaggi programmati. Non esistono evidenze che comprovino che i pazienti con infezione da HIV trattati con filgrastim mostrino un incremento della replicazione dell'HIV.

Come con altri fattori di crescita emopoietici, il G-CSF ha mostrato *in vitro* proprietà stimolanti sulle cellule endoteliali umane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

E' stato osservato che la clearance di filgrastim segue una farmacocinetica di primo ordine sia dopo somministrazione sottocutanea che endovenosa. L'emivita di eliminazione di filgrastim è di circa 3,5 ore, con una velocità di clearance pari a circa 0,6 mL/min/kg. L'infusione continua con filgrastim per un periodo fino a 28 giorni in pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo, non ha evidenziato accumulo del farmaco ed ha mostrato un'emivita di eliminazione comparabile. Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione plasmatica di filgrastim, quando somministrato sia per via sottocutanea che endovenosa. A seguito della somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche si sono mantenute al di sopra di 10 ng/mL per 8-16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 mL/kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Filgrastim è stato studiato in studi di tossicità per dosi ripetute fino ad 1 anno di durata che hanno rivelato cambiamenti attribuibili agli effetti farmacologici attesi inclusi aumento dei leucociti, iperplasia mieloide in sede midollare, granulocitopoiesi extramidollare e ingrossamento splenico. Questi cambiamenti sono tutti reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Gli effetti del filgrastim sullo sviluppo prenatale sono stati studiati nei ratti e nei conigli. La somministrazione intravenosa (80 mcg/kg/giorno) di filgrastim nei conigli durante il periodo di organogenesi ha mostrato tossicità materna ed un incremento di aborti spontanei, perdita post-impianto e diminuzione della grandezza media della prole viva e del peso fetale.

Sulla base dei dati riportati per un altro prodotto a base di filgrastim, simile al prodotto di riferimento, sono stati osservati risultati simili oltre all'incremento delle malformazioni fetali alla dose di 100 mcg/kg/giorno, una dose di tossicità materna che corrisponde ad un'esposizione sistemica di circa 50-90 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica di 5 mcg/kg/giorno. Il livello al quale non è stato osservato un effetto avverso per la tossicità embriofetale in questo studio era 10 mcg/kg/giorno, che corrispondeva ad un'esposizione sistemica di circa 3-5 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica.

Nei ratti gravidi, non è stata osservata tossicità materna o fetale con dosi fino a 575 mcg/kg/giorno. La somministrazione di filgrastim alla prole dei ratti durante i periodi peri-natale e di allattamento ha mostrato un ritardo nella differenziazione esterna e ritardo nella crescita (≥ 20 mcg/kg/giorno) e un tasso di sopravvivenza leggermente ridotto (100 mcg/kg/giorno).

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nei ratti maschi o femmine per filgrastim.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili
Azoto gassoso

6.2 Incompatibilità

Zefylti non deve essere diluito con sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

Il filgrastim diluito può essere adsorbito su materiali di vetro e plastica, a meno che non venga diluito in una soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) (vedere paragrafo 6.6).

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C – 8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservi la siringa preriempita nella confezione esterna, per proteggerla dalla luce.

Entro la sua durata di conservazione e ai fini dell'uso ambulatoriale, il paziente può togliere il prodotto dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un unico periodo di tempo fino a 72 ore. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere smaltito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita di vetro di tipo I con ago in acciaio inossidabile collegato in modo permanente alla punta e marcature stampate per le graduazioni da 0,1 mL a 1 mL (graduazioni maggiori a 0,1 mL e graduazioni minori a 0,025 mL fino a 1 mL).

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL di soluzione.

Zefylti è disponibile in confezioni unitarie contenenti 1 siringa preriempita e 5 siringhe preriempite, con o senza protezione dell'ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo soluzioni limpide e prive di particelle.

Zefylti non contiene conservanti. In considerazione del possibile rischio di contaminazione microbica, le siringhe pre-riempite di Zefylti sono solo monouso.

Diluizione prima della somministrazione (opzionale)

Se necessario, Zefylti può essere diluito in glucosio al 5%.

La diluizione a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU/mL (2 mcg/mL) non è raccomandata in nessuna circostanza.

Per i pazienti trattati con filgrastim diluito ad una concentrazione inferiore a 1,5 MU (15 mcg) per mL, si deve aggiungere albumina umana sierica (*human serum albumin*, HSA) fino alla concentrazione finale di 2 mg/mL.

Esempio: In un volume finale da iniettare pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 mcg) devono essere somministrati aggiungendo 0,2 mL di soluzione di albumina umana conforme alla Farmacopea Europea ad una concentrazione del 20% (200 mg/mL).

Quando viene diluito in una soluzione di glucosio al 5%, Zefylti è compatibile con vetro e polipropilene.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago.

Il dispositivo di sicurezza dell'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere lentamente e in maniera uniforme sullo stantuffo fino al rilascio dell'intera dose e fino a quando lo stantuffo non può essere premuto ulteriormente. Allontanare la siringa dal paziente continuando a premere sullo stantuffo. Il dispositivo di sicurezza ricopre l'ago non appena lo stantuffo viene rilasciato.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza dell'ago

La siringa preriempita senza protezione dell'ago deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 February 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zefylti 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita
filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,5 mL contiene 30 MU di filgrastim (0,6 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato, polisorbato 80 (E433), sorbitolo (E420), azoto gassoso e acqua per iniezioni. Vedere il foglietto illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

1 siringa preriempita con protezione dell'ago.
5 siringhe preriempite con protezione dell'ago.
1 siringa preriempita senza protezione dell'ago.
5 siringhe preriempite senza protezione dell'ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso singolo.
Uso sottocutaneo o endovenoso.
Non agitare.
Leggere il foglietto illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero. Non congelare.
Conservare la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zefylti 30 MU/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA CON PROTEZIONE DELL'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zefylti 30 MU/0,5 mL soluzione iniezione o per infusione
filgrastim
Uso SC o IV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zefylti 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita
filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 0,5 mL contiene 48 MU di filgrastim (0,96 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato, polisorbato 80 (E433), sorbitolo (E420), azoto gassoso e acqua per iniezioni. Vedere il foglietto illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

1 siringa preriempita con protezione dell'ago.
5 siringhe preriempite con protezione dell'ago.
1 siringa preriempita senza protezione dell'ago.
5 siringhe preriempite senza protezione dell'ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso singolo.
Uso sottocutaneo o endovenoso.
Non agitare.
Leggere il foglietto illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero. Non congelare.
Conservare la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zefylti 48 MU/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA CON PROTEZIONE DELL'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zefylti 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita
filgrastim
Uso SC o IV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Zefylti 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita
Zefylti 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita
Filgrastim

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Zefylti e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Zefylti
3. Come usare Zefylti
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zefylti
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zefylti e a cosa serve

Zefylti è un fattore di crescita dei globuli bianchi del sangue (fattore stimolante le colonie di granulociti) e appartiene a un gruppo di medicinali detti citochine. I fattori di crescita sono proteine prodotte naturalmente nel corpo, ma possono essere prodotti anche con l'ausilio della biotecnologia, per essere usati come medicinali. Zefylti stimola il midollo osseo a produrre un maggior numero di globuli bianchi del sangue.

Una diminuzione del numero di globuli bianchi del sangue (neutropenia) può verificarsi per diversi motivi riducendo la capacità del corpo di difendersi dalle infezioni. Zefylti stimola il midollo osseo a produrre rapidamente nuovi globuli bianchi.

Zefylti può essere usato:

- per aumentare il numero di globuli bianchi del sangue dopo un trattamento con chemioterapia, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- per aumentare il numero di globuli bianchi del sangue dopo un trapianto di midollo osseo, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- prima di una chemioterapia ad alte dosi per indurre il midollo osseo a produrre più cellule staminali che possono essere raccolte e reinfuse dopo il trattamento. Tali cellule possono essere prelevate da lei o da un donatore. Le cellule staminali ritorneranno quindi nel midollo osseo e produrranno cellule del sangue;
- per aumentare il numero di globuli bianchi del sangue se è affetto da neutropenia cronica grave, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- in pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato, per aiutare a ridurre il rischio di infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Zefylti

Non usi Zefylti

- se è allergico al filgrastim o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Zefylti.

Informi il medico prima di cominciare il trattamento se soffre di:

- anemia falciforme, poiché Zefylti può provocare crisi da anemia falciforme.
- osteoporosi (malattia delle ossa)

Si rivolga immediatamente al medico durante il trattamento con Zefylti **se**:

- ha segni improvvisi di allergia, come eruzione cutanea, prurito o pomfi sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo, respiro corto, respiro sibilante o difficoltà a respirare, poiché questi sono segni di una grave reazione allergica (ipersensibilità).
- manifesta gonfiore al viso o alle caviglie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota di urinare meno del solito (glomerulonefrite).
- avverte dolore nella zona superiore sinistra della pancia (dolore addominale), dolore sotto la zona sinistra della gabbia toracica o all'estremità della spalla sinistra (questi possono essere sintomi di un ingrossamento della milza (splenomegalia), o di una possibile rottura della milza).
- nota un sanguinamento non comune o la comparsa di lividi (questi possono essere sintomi di una diminuzione del numero delle piastrine del sangue (trombocitopenia), con una ridotta capacità del sangue di coagulare).

L'infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al corpo) è stata segnalata raramente nei pazienti affetti da cancro e nei donatori sani. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Perdita di risposta a filgrastim

Se lei ha una diminuzione della risposta o un fallimento nel mantenimento della risposta al trattamento con filgrastim, il medico indagherà le ragioni, compresa la possibilità che lei abbia sviluppato anticorpi che neutralizzano l'attività di filgrastim.

Il medico può decidere di tenerla sotto stretto controllo, vedere il paragrafo 4 del foglio illustrativo.

Se è un paziente affetto da neutropenia cronica grave, può essere a rischio di sviluppare un tumore del sangue (leucemia, sindrome mielodisplastica (SMD)). Deve parlare con il medico in merito ai rischi di sviluppare tumori del sangue e su quali esami devono essere eseguiti. Se sviluppa o rischia di sviluppare tumori del sangue, non deve usare Zefylti, se non prescritto dal medico.

Se è un donatore di cellule staminali, deve avere un'età compresa tra 16 e 60 anni.

Presti particolare attenzione ad altri medicinali che stimolano i globuli bianchi

Zefylti fa parte di un gruppo di medicinali che stimolano la produzione di globuli bianchi. L'operatore sanitario deve sempre registrare l'esatto medicinale che sta utilizzando.

Altri medicinali e Zefylti

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Zefylti non è stato studiato nelle donne in gravidanza o in donne che allattano.

Zefylti non è raccomandato durante la gravidanza.

È importante che informi il medico se:

- è in corso una gravidanza o se sta allattando
- sospetta una gravidanza, o
- sta pianificando una gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Zefylti, informi il medico. Salvo diversamente indicato dal medico, deve interrompere l'allattamento se utilizza Zefylti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zefylti può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Questo medicinale può provocare capogiri. Si raccomanda di attendere e osservare come si sente dopo aver usato questo medicinale e prima di guidare veicoli o usare macchinari.

Zefylti contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

Zefylti contiene polisorbato 80 (E433)

Questo medicinale contiene 0,02 mg di polisorbato 80 in ogni siringa preriempita, I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Zefylti contiene sorbitolo (E420)

Questo medicinale contiene 50 mg di sorbitolo (E420) per ogni mL.

Il sorbitolo (E420) è una fonte di fruttosio. Se il medico ha diagnosticato a lei (o al bambino) l'intolleranza ereditaria al fruttosio (*hereditary fructose intolerance*, HFI), una rara malattia genetica, lei (o il bambino) non deve prendere questo medicinale. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non riescono a trasformare il fruttosio, il cui accumulo può causare gravi effetti collaterali.

Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il bambino non può più assumere cibi o bevande zuccherate perché si sente male, vomita o ha reazioni sgradevoli come gonfiore e crampi allo stomaco o diarrea quando assume cibi o bevande dolci.

3. Come usare Zefylti

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come viene somministrato Zefylti e quanto devo prenderne?

Zefylti viene somministrato generalmente per iniezione giornaliera praticata nel tessuto appena sotto la pelle (nota come iniezione sottocutanea). Può essere somministrato anche come iniezione giornaliera a rilascio lento nella vena (nota come infusione endovenosa). La dose usuale varia a seconda della malattia e del peso. Il medico le dirà quanto Zefylti deve assumere.

Pazienti che ricevono trapianto di midollo osseo dopo chemioterapia:

Normalmente riceverà la prima dose di Zefylti almeno 24 ore dopo la chemioterapia e almeno 24 ore dopo aver ricevuto il trapianto di midollo osseo.

A lei o alle persone che si prendono cura di lei può essere insegnato come somministrare le iniezioni sottocutanee in modo da poter continuare il trattamento a casa. Tuttavia, non deve tentare di praticarsi un'iniezione da solo a meno che non abbia prima ricevuto appropriate istruzioni da un operatore sanitario.

Per quanto tempo dovrò prendere Zefylti?

Dovrà prendere Zefylti fino a quando il numero di globuli bianchi si sarà normalizzato. Verranno eseguiti regolarmente esami del sangue per monitorare il numero dei globuli bianchi presenti nel sangue. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Zefylti.

Uso nei bambini

Zefylti è usato per il trattamento di bambini sottoposti a chemioterapia o che soffrono di una grave riduzione del numero di globuli bianchi del sangue (neutropenia). Il dosaggio nei bambini trattati con chemioterapia è lo stesso usato negli adulti.

Se usa più Zefylti di quanto deve

Non aumenti la dose che il medico le ha prescritto. Se pensa di aver iniettato più del dovuto, contatti il medico il prima possibile.

Se dimentica di usare Zefylti

Se ha dimenticato un'iniezione, o la quantità iniettata è troppo poca, contatti appena possibile il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico durante il trattamento:

- se si verifica una reazione allergica tra cui debolezza, diminuzione della pressione sanguigna, difficoltà respiratorie, gonfiore del viso (anafilassi), eruzione cutanea, esantema pruriginoso (orticaria), gonfiore del volto, delle labbra, della bocca, della lingua o gola (angioedema) e mancanza di respiro (dispnea).
- se manifesta tosse, febbre e difficoltà a respirare (dispnea), poiché possono essere sintomi di sindrome da distress respiratorio acuta (ARDS).
- se si verifica danno renale (glomerulonefrite). Danno renale è stato osservato in pazienti che ricevono filgrastim. Contatti immediatamente il medico se manifesta gonfiore del viso o alle caviglie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota una riduzione nella frequenza di minzione rispetto al solito.

- se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati o una combinazione di essi:
 - gonfiore o tumefazione, che può essere associata a minzione meno frequente, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza, e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano in modo rapido.

Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione chiamata “sindrome da perdita capillare”, che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all’interno del corpo e che necessita di cure mediche urgenti.

- se manifesta una combinazione dei sintomi seguenti:
 - febbre o brividi, o sensazione di freddo intenso, frequenza cardiaca elevata, confusione o disorientamento, mancanza di respiro, dolore o disagio acuto o pelle fredda e viscida.

Questi possono essere i sintomi di una condizione chiamata “sepsi” (anche nota con il termine “avvelenamento del sangue”), una grave infezione con risposta infiammatoria di tutto il corpo che può essere potenzialmente fatale e che necessita di cure mediche urgenti.

- se manifesta dolore nella parte in alto a sinistra della pancia (dolore addominale), dolore sotto la zona sinistra della gabbia toracica o dolore all’estremità della spalla, in quanto può esservi un problema relativo alla milza (ingrossamento della milza (splenomegalia) o rottura della milza);
- se è in trattamento per la neutropenia cronica grave e ha sangue nelle urine (ematuria). Il medico può valutare regolarmente le urine se si verifica questo effetto indesiderato o se sono state trovate nelle urine delle proteine (proteinuria).

Un effetto indesiderato comune legato all’utilizzo di filgrastim è il dolore ai muscoli o alle ossa (dolore muscoloscheletrico) che può essere alleviato assumendo comuni medicinali antidolorifici (analgesici). In pazienti sottoposti a un trapianto di cellule staminali o di midollo osseo, può manifestarsi la malattia del trapianto contro l’ospite (GvHD): si tratta di una reazione delle cellule del donatore nei confronti del paziente che riceve il trapianto; i segni e i sintomi includono eruzione cutanea sui palmi delle mani o della pianta dei piedi e ulcere e piaghe nella bocca, nell’intestino, nel fegato, nella pelle o negli occhi, nei polmoni, nella vagina e nelle articolazioni.

In donatori sani di cellule staminali, possono essere rilevati un aumento dei globuli bianchi del sangue (leucocitosi) e una diminuzione del numero delle piastrine. Questo riduce la capacità del sangue di coagulare (trombocitopenia). Questi eventi saranno monitorati dal medico.

Effetti indesiderati Molto comuni (può interessare più di 1 persona su 10):

- Diminuzione delle piastrine, che riduce la capacità di coagulazione del sangue (trombocitopenia)
- Conta dei globuli rossi bassa (anemia)
- Mal di testa
- Diarrea
- Vomito
- Nausea
- Insolita perdita o assottigliamento dei capelli (alopecia)
- Stanchezza (affaticamento)
- Dolore e gonfiore del rivestimento del tubo digerente, che va dalla bocca all’ano (infiammazione della mucosa)
- Febbre (piressia)

Effetti indesiderati Comuni (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Infiammazione dei polmoni (bronchite)
- Infiammazione delle vie respiratorie superiori
- Infezione delle vie urinarie
- Appetito ridotto
- Difficoltà a dormire (insonnia)
- Capogiri
- Sensibilità ridotta, in particolare della pelle (ipoestesia)

- Formicolio o intorpidimento di mani o piedi (parestesia)
- Pressione bassa del sangue (ipotensione)
- Pressione alta del sangue (ipertensione)
- Tosse,

Tosse con sangue (emottisi)

- Dolore in bocca e gola (dolore orofaringeo)
- Sanguinamenti dal naso (epistassi)
- Stipsi
- Dolore orale
- Ingrossamento del fegato (epatomegalia)
- Eruzione cutanea
- Rossore della pelle (eritema)
- Spasmo muscolare
- Dolore durante la minzione (disuria)
- Dolore al torace
- Dolore
- Debolezza generalizzata (astenia)
- Sensazione di malessere generalizzata (malessere)
- Gonfiore di mani e piedi (edema periferico)
- Aumento di alcuni enzimi nel sangue
- Alterazione dei valori ematochimici
- Reazione da trasfusione

Effetti indesiderati Non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Aumento dei globuli bianchi (leucocitosi)
- Reazione allergica (ipersensibilità)
- Rigetto del midollo osseo trapiantato (malattia da trapianto contro l'ospite)
- Livelli elevati di acido urico nel sangue, che possono causare la gotta (iperuricemia) (acido urico ematico aumentato)
- Danno epatico causato dal blocco delle piccole vene nel fegato (malattia veno-occlusiva)
- I polmoni non funzionano come dovrebbero, causando mancanza di respiro (insufficienza respiratoria)
- Gonfiore e/o liquido nei polmoni (edema polmonare)
- Infiammazione dei polmoni (malattia polmonare interstiziale)
- Anomalie alla radiografia dei polmoni (infiltrazione polmonare)
- Sanguinamento dai polmoni (emorragia polmonare)
- Mancanza di assorbimento dell'ossigeno nel polmone (ipossia)
- Eruzione cutanea irregolare (eruzione maculo-papulare)
- Malattia che riduce la densità delle ossa, rendendole più deboli, più fragili e soggette a fratture (osteoporosi)
- Reazione nella sede di iniezione

Effetti indesiderati Rari (può interessare fino a 1 persona su 1 000):

- Forti dolori alle ossa, al torace, all'intestino o alle articolazioni (anemia cellule falciformi con crisi)
- Reazione allergica improvvisa pericolosa per la vita (reazione anafilattica)
- Dolore e gonfiore delle articolazioni, simili alla gotta (pseudogotta)
- Un cambiamento della regolazione dei fluidi nel corpo che può determinare gonfiore (alterazione del volume dei fluidi)
- Infiammazione dei vasi sanguigni cutanei (vasculite cutanea)
- Lesioni di colore violaceo, rilevate e dolorose agli arti e talvolta al viso e al collo, associate a febbre (sindrome di Sweet)
- Peggioramento dell'artrite reumatoide
- Cambiamenti insoliti degli esami delle urine

- Densità ossea ridotta
- Infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), vedere paragrafo 2
- formazione di cellule del sangue al di fuori del midollo osseo (ematopoiesi extramidollare).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zefylti

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione esterna e sulla siringa preriempita dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggerla dalla luce.

Entro la sua durata di conservazione e ai fini dell'uso ambulatoriale, il paziente può togliere il prodotto dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un unico periodo di tempo fino a 72 ore. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere smaltito.

Non usi questo medicinale se nota che il liquido appare torbido o con particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto Della Confezione E Altre Informazioni

Cosa contiene Zefylti

- Zefylti 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione: ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità (MU), 300 mcg di filgrastim in 0,5 mL (corrispondenti a 0,6 mg/mL).
- Zefylti 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione: ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità (MU), 480 mcg di filgrastim in 0,5 mL (corrispondenti a 0,96 mg/mL).
- Gli altri componenti sono sodio acetato, sorbitolo (E420), polisorbato 80 (E433), azoto gassoso e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere la sezione 2 “Zefylti contiene sorbitolo (E420), polisorbato 80 (E433) e sodio”.

Descrizione dell'aspetto di Zefylti e contenuto della confezione

Zefylti è una soluzione trasparente incolore o leggermente giallastra da iniettare o per infusione in una siringa preriempita di vetro con un ago da iniezione (in acciaio inox) con protezione dell'ago e senza protezione dell'ago.

Zefylti è disponibile in confezioni contenenti 1 e 5 siringhe preriempite (con protezione dell'ago e senza protezione dell'ago). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato 09/2025

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

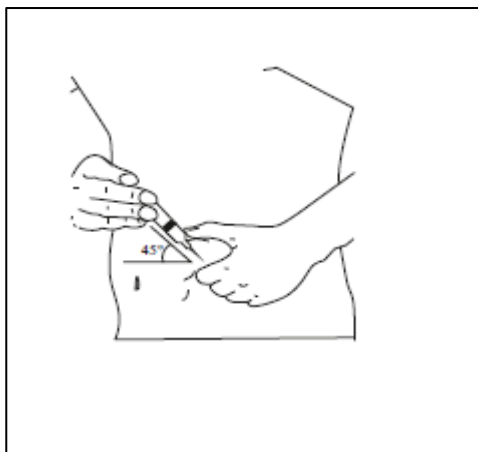
<----->

Istruzioni su come effettuare l'iniezione.

Questa sezione contiene informazioni su come effettuare un'iniezione di Zefylti. **È importante che non provi a praticarsi l'iniezione da solo, a meno che non abbia ricevuto istruzioni specifiche dal medico o dall'infermiere.** Zefylti è dotato di una protezione per l'ago, il medico o l'infermiere le mostreranno come utilizzarla.

Se ha qualsiasi dubbio su come praticare l'iniezione o desidera avere altre informazioni, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

1. Si lavi le mani.
2. Estragga la siringa dalla confezione e rimuova il cappuccio protettivo dall'ago per l'iniezione. Le siringhe sono dotate di anelli di graduazione per consentire un uso parziale, se necessario. Ogni anello graduato corrisponde a un volume di 0,025 mL. Se è richiesto un uso parziale di una siringa, rimuovere la soluzione in esubero prima dell'iniezione.
3. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa preriempita (EXP). Non usi il medicinale se la data ha superato l'ultimo giorno del mese indicato.
4. Controlli l'aspetto di Zefylti. Deve essere un liquido chiaro e incolore. Se presenta alterazioni della colorazione, torbidità o particelle al suo interno, non deve utilizzarlo.
5. Pulisca la pelle nel punto di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcol.
6. Formare una piega cutanea pizzicando la pelle tra il pollice e l'indice.
7. Inserire l'ago nella piega cutanea con un'azione rapida e decisa.



8. Tenendo la pelle pizzicata, premere lo stantuffo lentamente e in modo uniforme finché non è stata somministrata l'intera dose e lo stantuffo non può essere premuto ulteriormente. Non rilasciare la pressione sullo stantuffo.
 9. Dopo aver iniettato il liquido, rimuova la siringa dalla pelle mantenendo la pressione sullo stantuffo e poi lasci andare la pelle.
 10. Lasci andare lo stantuffo. La protezione di sicurezza dell'ago si sposterà rapidamente per coprire l'ago.
 11. Getti il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale. Utilizzi ogni siringa solo per un'iniezione.
-

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Si devono utilizzare solo soluzioni limpide e prive di particelle. Prima dell'uso, ispezionare la siringa e utilizzarla solo se è integra e non presenta crepe o segni di rottura, se la protezione dell'ago è intatta e fissata correttamente e se l'ago non è esposto/piegato.

L'esposizione accidentale alle temperature di congelamento non influisce negativamente sulla stabilità di Zefylti.

Le siringhe di Zefylti sono monouso.

Diluizione prima della somministrazione (opzionale)

Se necessario, Zefylti può essere diluito in una soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%). Zefylti non deve essere diluito con soluzioni di sodio cloruro.

La diluizione a una concentrazione finale $< 0,2$ MU/mL (2 mcg/mL) non è raccomandata in nessuna circostanza.

Per i pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni $< 1,5$ MU/mL (15 mcg/mL), è necessario aggiungere albumina sierica umana (*human serum albumin*, HSA) fino alla concentrazione finale di 2 mg/mL.

Esempio: In un volume finale di 20 mL, le dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 mcg) devono essere somministrate con l'aggiunta di 0,2 mL di soluzione di albumina sierica umana 200 mg/mL (20%) conforme alla Farmacopea Europea.

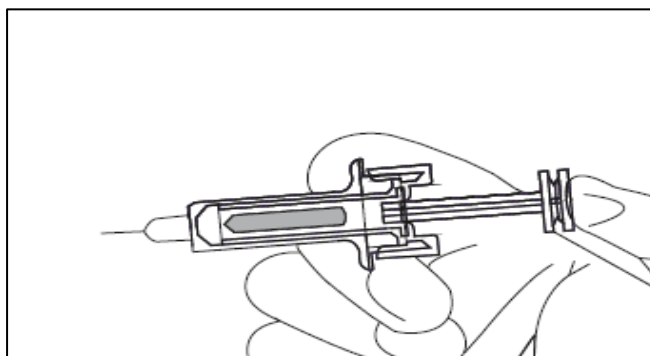
Se diluito in una soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%), il filgrastim è compatibile con il vetro e il polipropilene.

Dopo la diluizione: La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C – 8 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

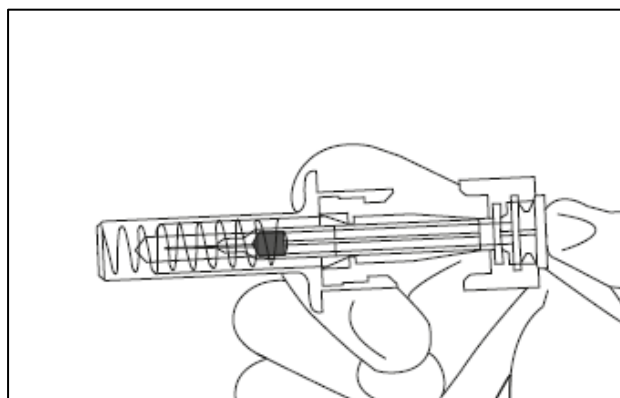
Uso della siringa preriempita con protezione passiva dell'ago *UltraSafe (UltraSafe Needle Guard)*

La siringa preriempita è dotata di una protezione dell'ago *UltraSafe (UltraSafe Needle Guard)*, per proteggere da lesioni da ago. Quando maneggia la siringa preriempita, tenga le mani dietro l'ago.

1. Esegua l'iniezione con la tecnica descritta sopra
2. Premere lo stantuffo tenendo le dita sulla flangia di appoggio fino a somministrare l'intera dose. La protezione passiva dell'ago NON si attiverà se non è stata somministrata l'INTERA dose.



3. Rimuovere la siringa dalla pelle, quindi rilasciare lo stantuffo e consentire all'ago di spostarsi verso l'alto finché l'intero ago non è protetto e bloccato in posizione.



Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente