

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zefylti 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte

Zefylti 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Zefylti 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename injekcinio ar infuzinio tirpalo mililitre yra 60 milijonų vienetų [MV] (atitinka 600 mikrogramų (µg)) filgrastimo*.

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,5 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo yra 30 MV (atitinka 300 mikrogramų (µg)) filgrastimo (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename injekcinio ar infuzinio tirpalo mililitre yra 96 milijonų vienetų [MV] (atitinka 960 mikrogramų (µg)) filgrastimo*.

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,5 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo yra 48 MV (atitinka 480 mikrogramų (µg)) filgrastimo (0,96 mg/ml).

*Filgrastimas (rekombinantinis metionilintas žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius) rekombinantine DNR technologija gaunamas iš *Escherichia coli* ląstelių.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename tirpalo ml yra 0,04 mg polisorbato (E433) ir 50 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas

Skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zefylti skirtas pripažintais citotoksinais chemoterapiniais vaistinais preparatais gydomų onkologinių pacientų (išskyrus sergančius lėtine mieloidine leukemija ir mielodisplaziniais sindromais) neutropenijos trukmei ir febrilinės neutropenijos pasireiškimo dažniui sumažinti, taip pat pacientų, kuriems po mieloabliacinio gydymo ir kaulų čiulpų transplantacijos padidėjusi ilgalaikės sunkios neutropenijos rizika, neutropenijos trukmei sumažinti.

Zefylti saugumas ir veiksmingumas yra panašūs ir suaugusiems, ir vaikams, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija.

Zefylti skirtas periferinio kraujo kamieninių ląstelių (PKKL) mobilizacijai.

Vaikams ar suaugusiems pacientams, kurie serga sunkia įgimta, cikline arba idiopatine neutropenija, kai absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra $\leq 0,5 \times 10^9/l$, ir buvo sunkių arba pasikartojančių infekcijų, Zefylti rekomenduojama vartoti ilgalaikiam gydymui neutrofilų skaičiui padidinti ir su infekcijomis susijusių reiškinių dažniui ir trukmei sumažinti.

Zefylti skirtas pacientų, kuriems yra progresavusi ŽIV infekcija, persistuojančiai neutropenijai (ANS $\leq 1 \times 10^9/l$) gydyti, siekiant sumažinti bakterinių infekcijų riziką, kai kitos priemonės neutropenijai valdyti netinka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą filgrastimu galima pradėti tik bendradarbiaujant su onkologijos centru, kur personalas turi gydymo patirties su granulocitų kolonijas stimuliuojančiais faktoriais (G-KSF) ir hematologijoje bei turi būtinas diagnostines priemones. Mobilizacijos ir aferezės procedūros turi būti atliekamos bendradarbiaujant su onkologijos-hematologijos centru, kuris turi pakankamai patirties šioje srityje ir kur gali būti tinkamai atliekamas hemopoezinių kamieninių ląstelių stebėjimas.

Standartinė citotoksinė chemoterapija

Dozavimas

Rekomenduojama filgrastimo dozė yra 0,5 MV (5 μg)/kg kūno svorio per parą. Pirmąją filgrastimo dozę vartoti ne anksčiau kaip praėjus 24 valandoms po citotoksinės chemoterapijos. Atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų metu į poodį buvo vartojama 230 $\mu g/m^2$ /per parą dozė (nuo 4 iki 8,4 $\mu g/kg$ /per parą).

Filgrastimą reikia vartoti kasdien tol, kol praeis neutrofilų skaičiaus nadyras ir jų skaičius vėl taps normalus. Tikėtina, kad po nustatytos solidinių navikų, limfomų bei limfoidinės leukemijos chemoterapijos, šie kriterijai bus pasiekti per 14 dienų. Po indukcinio ir konsolidacinio ūminės mieloidinės leukemijos gydymo, gydyti šiuo vaistiniu preparatu gali tekti daug ilgiau (iki 38 dienų), priklausomai nuo vartotos citotoksinės chemoterapijos pobūdžio, dozės ir schemos.

Pacientams, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija, laikinas neutrofilų skaičiaus padidėjimas paprastai stebimas praėjus 1 – 2 dienoms, pradėjus gydymą filgrastimu. Vis dėlto, norint pasiekti ilgalaikį atsaką, gydymo filgrastimu negalima nutraukti, kol nepraeis neutrofilų skaičiaus nadyras ir neutrofilų skaičius vėl taps normalus. Nerekomenduojama per anksti nutraukti gydymą filgrastimu, nesulaukus tikėtino neutrofilų skaičiaus kritimo.

Vartojimo metodas

Filgrastimo kasdien galima leisti po oda arba praskiestą 5% gliukozės tirpalu kasdien infuzuoti per 30 minučių į veną (žr. 6.6 skyrių). Dažniausiai geriau tinka poodinis vartojimo būdas. Tam tikri vienkartinės dozės tyrimų duomenys rodo, kad į veną suleisto vaistinio preparato poveikis gali būti trumpesnis. Klinikinė šių duomenų reikšmė gydymo kartotinėmis dozėmis metu nėra aiški. Vartojimo būdo parinkimas turi priklausyti nuo individualių klinikinių aplinkybių.

Pacientai, kuriems taikoma mieloabliacinė terapija prieš kaulų čiulpų transplantaciją

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė filgrastimo dozė yra 1 MV (10 μg)/kg kūno masės per parą. Pirmąją Zefylti dozę vartoti ne anksčiau kaip praėjus 24 valandoms po citotoksinės chemoterapijos ir ne anksčiau kaip praėjus 24 valandoms po kaulų čiulpų infuzijos.

Kai tik neutrofilų skaičius pakyla virš žemiausio lygio, Zefylti paros dozė nustatoma atsižvelgiant į neutrofilų atsaką:

1 lentelė: filgrastimo paros dozė atsižvelgiant į neutrofilų atsaką

Neutrofilų skaičius	Zefylti dozės parinkimas
$> 1 \times 10^9/l$ tris dienas iš eilės	Sumažinti iki 0,5 MV (5 μg)/kg per parą
Po to, jei ANS išlieka $> 1 \times 10^9/l$ dar tris dienas iš eilės	Filgrastimo nebeskirti
Jei gydymo laikotarpiu ANS sumažėja iki $< 1 \times 10^9/l$, Zefylti dozė vėl didinama taip, kaip nurodyta anksčiau.	
ANS = absoliutus neutrofilų skaičius	

Vartojimo metodas

Filgrastimo galima skirti 30 minučių arba 24 valandų trukmės infuzijos į veną arba nuolatinės 24 valandų infuzijos po oda būdu. Prieš infuziją Zefylti reikia praskiesti 20 ml 5% gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

PKKL mobilizacija pacientams, kuriems taikoma mielosupresinė arba mieloabliacinė terapija ir toliau bus atliekama autologinė PKKL transplantacija

Dozavimas

Rekomenduojama filgrastimo dozė PKKL mobilizacijai, kai jis vartojamas vienas, yra 1 MV (10 μg)/kg per parą, vartojama 5-7 dienas iš eilės. Leukaferazės atlikimo laikas: dažnai pakanka vienos ar dviejų leukaferazių 5-ąją ar 6-ąją dieną. Esant kitokioms sąlygoms, gali prireikti papildomos leukaferazės. Filgrastimo dozavimo nereikia keisti iki paskutinės leukaferazės.

Rekomenduojama filgrastimo dozė PKKL mobilizacijai po mielosupresinės chemoterapijos yra 0,5 MV (5 μg)/kg per parą nuo pirmosios dienos po chemoterapijos pabaigos iki tol, kol praeis tikėtinas neutrofilų nadyras ir jų skaičius taps normalus. Leukaferazė turi būti atliekama tuo laikotarpiu, kai ANS didėja nuo $< 0,5 \times 10^9/l$ iki $> 5 \times 10^9/l$. Pacientams, kuriems nebuvo taikyta ekstensyvi chemoterapija, dažniausiai pakanka vienos leukaferazės. Kitomis aplinkybėmis rekomenduojama atlikti papildomas leukaferazes.

Vartojimo metodas

Filgrastimo vartojimas PKKL mobilizacijai, kai jo vartojama vieno

Filgrastimo galima skirti 24 valandų nuolatinės infuzijos po oda arba injekcijos po oda būdu. Prieš infuziją filgrastimą reikia praskiesti 20 ml 5% gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Filgrastimo vartojimas PKKL mobilizacijai po mielosupresinės chemoterapijos

Filgrastimo reikia leisti po oda injekcijos būdu.

Normalių donorų PKKL mobilizacija prieš alogeninę PKKL transplantaciją

Dozavimas

Normalių donorų PKKL mobilizacijai filgrastimo skiriama po 1 MV (10 μg)/kg per parą 4-5 dienas iš eilės. Leukaferazę reikia pradėti 5-ąją dieną ir, jei reikia, tęsti iki 6-osios dienos siekiant surinkti 4×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg recipientų kūno svorio.

Vartojimo metodas

Filgrastimo reikia leisti po oda injekcijos būdu.

Pacientai, kuriems yra sunki lėtinė neutropenija (SLN)

Dozavimas

Igimta neutropenija. Rekomenduojama pradinė dozė yra 1,2 MV (12 µg) /kg per parą vieną kartą ar padalijus per kelis kartus.

Idiopatinė ir ciklinė neutropenija. Rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 MV (5 µg) /kg per parą vieną kartą ar padalijus per kelis kartus.

Dozės parinkimas. Filgrastimo kasdien leidžiama po oda tol, kol neutrofilų skaičius taps ir išliks didesnis kaip $1,5 \times 10^9/l$. Pasiekus efektą, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą dozę, palaikančią šį kiekį. Ilgalais kasdienis gydymas reikalingas siekiant palaikyti tinkamą neutrofilų skaičių. Po vienos-dviejų gydymo savaičių pradinę dozę galima dvigubai padidinti arba sumažinti, atsižvelgiant į paciento organizmo atsaką. Toliau dozė turi būti individualiai koreguojama kas 1-2 savaites, kad vidutinis neutrofilų skaičius išliktų tarp $1,5 \times 10^9/l$ ir $10 \times 10^9/l$. Greičiau dozę galima didinti pacientams, sergantiems sunkiomis infekcinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu 97% pacientų, kuriems pasireiškė organizmo atsakas, visiškai atsakas gautas vartojant $\leq 24 \mu g/kg$ paros dozę. Nenustatyta, ar saugu ilgai vartoti didesnę kaip $24 \mu g/kg$ per parą filgrastimo dozę pacientams, kuriems yra SLN.

Vartojimo metodas

Igimta, idiopatinė arba ciklinė neutropenija: filgrastimo reikia leisti po oda injekcijos būdu.

ŽIV infekuoti pacientai

Dozavimas

Normalaus neutrofilų skaičiaus atstatymas

Rekomenduojama pradinė filgrastimo dozė yra 0,1 MV (1 µg)/kg per parą ir didinant dozę daugiausia iki didžiausios dozės 0,4 MV (4 µg)/kg per parą, kol pasiekiamas normalus absoliutus neutrofilų skaičius ($ANS > 2 \times 10^9/l$) ir jis išlieka. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad šios dozės daugiau kaip 90% pacientų darė poveikį, o laikotarpio, per kurį neutrofilų skaičius pasidarė normalus, mediana buvo 2 dienos.

Nedideliame pacientų skaičiui (< 10%) reikėjo iki 1 MV (10 µg)/kg per parą dozių, kad atsistatytų normalus neutrofilų skaičius.

Normalaus neutrofilų skaičiaus palaikymas

Kai neutropenija baigiasi, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą vaistinio preparato dozę normaliam neutrofilų skaičiui palaikyti. Rekomenduojama pradėti nuo 30 MV (300 µg) per parą. Gali toliau tekti koreguoti vaistinio preparato dozę, atsižvelgiant į paciento ANS, kad išliktų $> 2 \times 10^9/l$ neutrofilų skaičius. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad leidžiant po 30 MV (300 µg) per parą gali prireikti nuo 1 iki 7 injekcijų dienų per savaitę, norint ANS palaikyti $> 2 \times 10^9/l$. Dozės vartojimo dažnio mediana buvo 3 dienos per savaitę. Gali tekti ilgai skirti vaistinį preparatą, kad ANS liktų $> 2 \times 10^9/l$.

Vartojimo metodas

Neutropenijai šalinti arba normaliam neutrofilų skaičiui palaikyti: filgrastimo reikia leisti po oda injekcijos būdu.

Senyvi pacientai

Klinikiniuose filgrastimo tyrimuose dalyvavo nedaug senyvų pacientų, tačiau specialių šios grupės pacientų tyrimų neatlikta, todėl specifinių dozavimo rekomendacijų negalima pateikti.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, filgrastimo tyrimai parodė, kad jo farmakokinetikos ir farmakodinamikos pobūdis yra panašus kaip ir pacientų, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali. Tokiais atvejais dozės keisti nereikia.

Vaikai, sergantys SLN ir vėžiu

SLN tyrimo programoje dalyvavo pacientai, iš kurių 65% buvo jaunesni nei 18 metų. Gydomo veiksmingumas šios grupės pacientams, kurių dauguma sirgo įgimta neutropenija, buvo neabejotinas. Taip pat nenustatyta vaistinio preparato saugumo skirtumų vaikams, gydytiems dėl SLN.

Vaikų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad filgrastimo saugumas ir veiksmingumas yra panašūs tiek vaikams, tiek ir suaugusiems, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija.

Vaikams rekomenduojama dozuoti taip, kaip ir suaugusiems žmonėms, kuriems taikoma mielosupresinė citotoksinė chemoterapija.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės pagal indikacijas

Padidėjęs jautrumas

Gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo, įskaitant anafilaksines reakcijas, atvejus filgrastimu gydytiems pacientams pradinio ar vėlesnio gydymo metu. Pacientų, kuriems pasireiškia kliniškai reikšmingas padidėjęs jautrumas, gydymą filgrastimu būtina nutraukti visam laikui. Pacientams, kuriems buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas filgrastimui ar pegfilgrastimui, skirti gydymo filgrastimu negalima.

Plaučių nepageidaujamos reakcijos

Gauta pranešimų apie plaučių nepageidaujamas reakcijas, ypač intersticinę plaučių ligą, po G-KSF pavartojimo. Pacientams, kuriems neseniai buvo infiltratų plaučiuose ar kurie neseniai sirgo pneumonija, gali būti didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika. Plaučių sutrikimo požymiai, pvz., kosulys, karščiavimas ir dusulys, kartu su radiologiškai stebimais plaučių infiltracijos požymiais bei pablogėjusia kvėpavimo funkcija gali būti preliminarūs ūminio respiracinio sindromo (angl. *acute respiratory distress syndrome, ARDS*) požymiai. Tokiu atveju būtina nutraukti filgrastimo vartojimą ir skirti reikiamą gydymą.

Glomerulonefritas

Gauta pranešimų apie glomerulonefritą atvejus filgrastimo ir pegfilgrastimo vartojantiems pacientams. Apskritai glomerulonefritą reiškianiai išnyko sumažinus dozę arba nutraukus filgrastimo ir

pegfilgrastimo vartojimą. Rekomenduojama stebėti šlapimo tyrimus.

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Kapiliarų pralaidumo sindromas, kuris, jei gydymas skiriamas pavėluotai, gali būti mirtinas, buvo aprašytas po granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus suleidimo ir buvo apibūdinamas pasireiškiančia hipotenzija, hipoalbuminemija, edema ir hemokoncentracija. Pacientai, kuriems atsiranda kapiliarų pralaidumo sindromo simptomų, turi būti atidžiai stebimi ir gauti standartinį simptominių gydymą, kurio metu gali būti reikalinga intensyvi slauga (žr. 4.8 skyrių).

Splenomegalija ir blužnies plyšimas

Gauta pranešimų apie splenomegalijos, paprastai besimptomės, atvejus bei blužnies plyšimo atvejus pacientams ar sveikiems donorams po filgrastimo vartojimo. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai buvo mirtini. Dėl šios priežasties būtina atidžiai stebėti blužnies dydį (pvz., atliekant klinikinį ištyrimą ar ultragarsinį tyrimą). Donorams ir (arba) pacientams blužnies plyšimo diagnozę reikia įtarti, jei pasireiškia skausmas kairiojoje viršutinėje pilvo dalyje ar ties mentės viršūne. Nustatyta, kad filgrastimo dozės sumažinimas sulėtino ar sustabdė blužnies didėjimą pacientams, kuriems yra sunki lėtinė neutropenija, o 3% pacientų prireikė splenektomijos.

Piktybinių ląstelių augimas

In vitro granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius gali skatinti mieloidinių ląstelių augimą, panašus poveikis galimas ir kai kurioms nemieloidinėms ląstelėms *in vitro*.

Mielodisplazijos sindromas arba lėtinė mieloidinė leukemija

Gydymo filgrastimu saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems mielodisplazijos sindromu arba lėtine mieloidine leukemija, neištirti. Todėl šiomis ligomis sergančių pacientų gydymui filgrastimas neskirtas. Būtinai ypatingas atidumas, kad lėtinės mieloidinės leukemijos blastinę transformaciją būtų galima atskirti nuo ūminės mieloidinės leukemijos.

Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML)

Saugumo ir veiksmingumo duomenys pacientams, sergantiems antrine ŪML, yra nepakankami, todėl jiems filgrastimo reikia skirti atsargiai. Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas gydant naujai nustatyta ŪML sergančius < 55 metų pacientus su gerais citogenetikos rodmenimis (t(8;21), t(15;17) ir inv(16)) neištirti.

Trombocitopenija

Gauta pranešimų apie trombocitopenijos atvejus pacientams, vartojusiems filgrastimo. Reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių, ypač pirmąsias gydymo filgrastimu savaites. Jeigu pacientams, kuriems yra sunki lėtinė neutropenija, pasireiškia trombocitopenija (trombocitų kiekis tampa mažesnis negu $100 \times 10^9/l$), reikia apsvarstyti, ar reikia laikinai nutraukti gydymą filgrastimu, ar sumažinti jo dozę.

Leukocitozė

Mažiau negu 5% vėžiu sergančių pacientų, gydomų didesne negu 0,3 MV/kg kūno svorio ($3 \mu g/kg$ per parą) filgrastimo paros doze, leukocitų skaičius buvo $100 \times 10^9/l$ arba didesnis. Nepageidaujamo poveikio, tiesiogiai priklausomo nuo šio laipsnio leukocitozės, nepastebėta. Vis dėlto, atsižvelgiant į galimą riziką, susijusią su sunkia leukocitoze, gydant filgrastimu reikia reguliariai tikrinti baltųjų kraujo ląstelių skaičių. Jei jis po tikėtino didžiausio sumažėjimo viršija $50 \times 10^9/l$, gydymą filgrastimu reikia nedelsiant nutraukti. Kai filgrastimo skiriama PKKL mobilizacijai, reikia nutraukti jo vartojimą arba sumažinti dozę tuo atveju, jei leukocitų skaičius padidėja iki $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visų gydomųjų baltymų, gali pasireikšti imunogeniškumas. Antikūnų prieš filgrastimą atsiradimo dažnis paprastai yra mažas. Surišančių antikūnų atsiranda, kaip ir tikėtina visoms biologinėms medžiagoms, tačiau kol kas jie nėra susiję su neutralizuojančiu aktyvumu.

Aortitas

Pranešta apie aortito atvejus sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems vėžiu, pavartojus G-KSF. Pasireiškė tokie simptomai kaip karščiavimas, pilvo skausmas, negalavimas, nugaros skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai (pvz., C reaktyvaus baltymo koncentracija ir baltųjų kraujo ląstelių skaičius). Daugeliu atvejų aortitas diagnozuotas atlikus kompiuterinės tomografijos tyrimą ir paprastai praedavo nustojus vartoti G-KSF. Taip pat žr. 4.8 skyrių.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, susiję su gretutinėmis ligomis

Specialios atsargumo priemonės pjautuvo pavidalo ląstelių anemijos geno nešiotojams ir sergant pjautuvo pavidalo ląstelių anemija

Pjautuvo pavidalo ląstelių anemija sergantiems pacientams bei šios ligos geno nešiotojams filgrastimo vartojimas provokavo pjautuvo pavidalo ląstelių krizes, kurios kartais buvo mirtinos. Gydytojai turi atsargiai skirti filgrastimo pjautuvo pavidalo ląstelių anemijos geno nešiotojams ar pjautuvo pavidalo ląstelių anemija sergantiems pacientams.

Osteoporozė

Pacientams, sergantiems osteoporoze sukeliančiomis kaulų ligomis ir be pertraukos ilgiau kaip 6 mėnesius gydomiems filgrastimu, gali prireikti stebėti kaulų tankį.

Specialios atsargumo priemonės vėžiu sergantiems pacientams

Filgrastimo negalima vartoti siekiant padidinti citotoksinių chemoterapinių vaistinių preparatų dozes daugiau, negu nurodyta nustatytoje dozavimo schemose.

Rizika, susijusi su chemoterapinių vaistinių preparatų dozės didinimu

Gydyti didelėmis chemoterapinių vaistinių preparatų dozėmis reikia ypač atsargiai, kadangi neįrodyta, kad tokios dozės pagerintų naviko gydymo rezultatus, o didesnės chemoterapinių vaistinių preparatų dozės gali sustiprinti toksinį poveikį, įskaitant poveikį širdžiai, plaučiams, nervų sistemai ir odai (reikia vadovautis konkrečių chemoterapinių vaistinių preparatų vartojimo informacija).

Chemoterapijos poveikis eritrocitams ir trombocitams

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinės chemoterapijos sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Dėl galimo gydymo didesnėmis chemoterapinių vaistinių preparatų dozėmis (pvz., pilnomis skirtos gydymo schemas dozėmis) pacientui gali kilti didesnė trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai tikrinti trombocitų skaičių ir hematokrito rodmenis. Ypač atsargiai reikia taikyti monoterapiją ar kompleksinį gydymą chemoterapiniais vaistiniais preparatais, sukeliančiais sunkią trombocitopeniją.

Įrodyta, kad filgrastimu mobilizuotų PKKL vartojimas sumažina trombocitopenijos po mielosupresinės ar mieloabliacinės chemoterapijos sunkumą ir trukmę.

Mielodisplazinis sindromas ir ūminė mieloidinė leukemija krūties ir plaučių vėžiu sergantiems pacientams

Poregistracinio stebėjimo tyrimo metu mielodisplazinis sindromas (MDS) ir ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) susieti su pegfilgrastimo (kito G-KSF vaistinio preparato) vartojimu, jo skiriant

kartu su chemoterapija ir (arba) radioterapija pacientams, sergantiems krūties ir plaučių vėžiu. Panašios filgrastimo ir MDS / ŪML sąsajos nestebėtų. Nepaisant to, krūties vėžiu ir plaučių vėžiu sergančius pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia MDS / ŪML simptomų.

Kitos specialios atsargumo priemonės

Pacientams, kuriems labai sumažėję mieloidinių kamieninių ląstelių, filgrastimo poveikis netirtas. Filgrastimas pirmiausia veikia neutrofilų eilės kamienines ląsteles ir skatina neutrofilų skaičiaus didėjimą. Todėl pacientams, kuriems kamieninių ląstelių sumažėję (pvz., taikant ekstensyvų spindulinį arba chemoterapinį gydymą bei tada, kai navikas infiltruoja kaulų čiulpus), neutrofilų atsakas gali būti mažesnis.

Pacientams, kuriems transplantacija buvo atlikta po gydymo didele chemoterapinių vaistinių preparatų doze, retkarčiais pasitaikė kraujagyslių sutrikimų, įskaitant venų okliuzinę ligą ir skysčio tūrio pokyčius.

Buvo pranešimų apie transplantato prieš šeimininką ligos (TpŠL) ir mirties atvejus pacientams, kurie G-KSF buvo gydomi po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Kaulų čiulpų hemopoezinio aktyvumo padidėjimas, kaip atsakas į gydymą augimo faktoriumi, buvo susijęs su laikinu pataloginiu kaulų vaizdinių tyrimų rezultatu. Tai reikia turėti omenyje vertinant kaulų tyrimų vaizdus.

Specialios atsargumo priemonės pacientams, kuriems atliekamas PKKŁ mobilizavimas

Mobilizavimas

Tos pačios populiacijos pacientų perspektyvinių atsitiktinių imčių tyrimų, kurių metu būtų lyginami du rekomenduojami mobilizavimo metodai (gydymas vien filgrastimu arba jo deriniu su mielosupresine chemoterapija), neatlikta. Skirtumo tarp atskirų pacientų ir tarp laboratorinių CD34⁺ ląstelių tyrimų duomenų laipsnis rodo, kad skirtingų tyrimų rezultatus tiesiogiai palyginti yra sunku. Todėl sunku rekomenduoti optimalų metodą. Mobilizavimo metodą reikia parinkti atsižvelgiant į bendrus individualaus paciento gydymo tikslus.

Ankstesnė citotoksinių vaistinių preparatų ekspozicija

Pacientams, kuriems prieš tai buvo taikytas labai ekstensyvus mielosupresinis gydymas, PKKŁ mobilizavimas gali būti nepakankamas, kad būtų surinktas mažiausias rekomenduojamas jų kiekis ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ ląstelių/kg) arba kad pagreitetų trombocitų atsigavimas iki tokio pat lygio.

Kai kuriems citotoksiniams vaistiniams preparatams būdingas ypatingas toksinis poveikis kamieninėms hemopoezės ląstelėms, todėl jie gali nepalankiai veikti kamieninių ląstelių mobilizavimą. Vaistiniai preparatai, tokie kaip melfalanas, karmustinas (BCNU) ar karboplatina, ilgai vartojami prieš kamieninių kraujo ląstelių mobilizavimą, gali sumažinti surenkamų kamieninių ląstelių kiekį. Tačiau nustatyta, kad melfalano, karboplatinos arba BCNU derinys su filgrastimu yra veiksmingas kamieninių ląstelių mobilizavimui. Numatant atlikti PKKŁ transplantaciją, patariama kamieninių ląstelių mobilizavimo procedūrą planuoti gydymo kurso pradžioje. Ypatingą dėmesį reikia skirti tokių pacientų kamieninių ląstelių skaičiui prieš pradedant gydyti didelėmis chemoterapinių vaistinių preparatų dozėmis. Jei pagal pirmiau nurodytus kriterijus mobilizuotų ląstelių skaičius yra nepakankamas, svarstyti alternatyvūs gydymo būdai, kuriems nebūtinos kamieninės ląstelės.

Surinktų kamieninių ląstelių kiekio įvertinimas

Vertinant iš filgrastimu gydytų pacientų surinktų kamieninių ląstelių skaičių, ypatingą dėmesį reikia skirti skaičiavimo metodui. CD34⁺ ląstelių skaičiaus nustatymo srovine citometrija rezultatai labai priklauso nuo naudotos metodikos tikslumo, todėl rekomenduojamą skaičių, paremtą kitų laboratorijų tyrimais, reikia interpretuoti atsargiai.

Ryšio tarp reinfuzuotų CD34⁺ ląstelių skaičiaus ir trombocitų atsigavimo greičio po didelių dozių chemoterapijos statistinė analizė rodo sudėtingą, bet nuolatinę ryšį.

Rekomenduojamas mažiausias CD34⁺ ląstelių kiekis $\geq 2 \times 10^6$ ląstelių/kg paremtas paskelbta klinikoje patirtimi, lemiančia pakankamą kraujo sudėties atsigavimą. Atrodo, kad kiekis, kuris yra didesnis už minėtą mažiausią, koreliuoja su greitesniu atsigavimu, kuris yra mažesnis už minėtą mažiausią – su lėtesniu.

Specialios atsargumo priemonės sveikiems donorams, kuriems atliekamas PKKL mobilizavimas

Sveikiems donorams PKKL mobilizavimas tiesioginės klinikinės naudos neduoda, todėl svarstytinas tik prieš planuojamą alogeninių kamieninių ląstelių transplantaciją.

PKKL mobilizavimą galima atlikti tik donorams, kurie atitinka įprastiniu klinikoje ir laboratorinius tinkamumo kamieninių ląstelių donorystei kriterijus, atkreipiant ypatingą dėmesį į kraujo rodiklius ir infekcines ligas.

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas < 16 metų ar > 60 metų sveikiems donorams neištirti.

Po gydymo filgrastimu ir leukaferazės 35% tiriamųjų stebėta laikina trombocitopenija (trombocitų < $100 \times 10^9/L$). Iš jų dviems asmenims trombocitų skaičius buvo < $50 \times 10^9/L$ ir tokio sumažėjimo priežastis buvo priskirta leukaferazės procedūrai.

Jeigu reikia daugiau nei vienos leukaferazės, ypatingą dėmesį reikia skirti donorams, kurių trombocitų skaičius prieš leukaferazę < $100 \times 10^9/L$. Paprastai leukaferazės negalima atlikti, jeigu trombocitų skaičius yra < $75 \times 10^9/L$.

Leukaferazės negalima atlikti donorams, gydomiems antikoagulantais arba turintiems hemostazės sutrikimų.

Donorus, kurie G- KSF gydomi dėl PKKL mobilizavimo, reikia stebėti tol, kol sunormalėja kraujo rodikliai.

Specialiosios atsargumo priemonės filgrastimu mobilizuotų alogeninių PKKL recipientams

Turimi duomenys rodo, kad persodintų alogeninių kamieninių PKKL ir recipientų imunologinė sąveika gali būti susijusi su ūminės ir lėtinės TpŠL rizikos padidėjimu, palyginti su kaulų čiulpų persodinimu.

Specialios atsargumo priemonės pacientams, sergantiems SLN

Filgrastimo negalima skirti pacientams, sergantiems sunkia įgimta neutropenija, kuriems vystosi leukemija arba yra leukemijos vystymosi požymių.

Kraujo ląstelių skaičius

Galimi ir kitokių kraujo ląstelių skaičiaus pokyčiai, įskaitant anemiją ir trumpalaikį mieloidinių kamieninių ląstelių skaičiaus padidėjimą, todėl reikia atidžiai stebėti ląstelių skaičių.

Transformacija į leukemiją arba mielodisplazijos sindromą

Specialų dėmesį būtina skirti SLN diagnozei, kad šią ligą būtų galima atskirti nuo kitų hemopoezės sutrikimų, pvz., aplazinės anemijos, mielodisplazijos ir mieloidinės leukemijos. Prieš pradėdant gydyti, reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą, įskaitant leukogramą bei nustatyti trombocitų skaičių, ir įvertinti kaulų čiulpų morfologiją bei kariotipą.

Klinikinių tyrimų metu filgrastimu gydomiems pacientams, sergantiems SLN, mielodisplazijos sindromas (MDS) ar leukemija pasireiškė retai (maždaug 3%). Tai stebėta tik pacientams, sergantiems įgimta neutropenija. MDS ir leukemija yra įprastos šios ligos komplikacijos ir jų ryšys su gydymu filgrastimu yra abejotinas. Maždaug 12% pacientų, kuriems pradinio citogenetinio tyrimo rezultatai buvo normalūs, vėliau kartotinio įprastinio vertinimo metu buvo nustatyta pokyčių, įskaitant 7-osios chromosomos monosomiją. Dar neaišku, ar ilgalaikis pacientų, sergančių SLN, gydymas gali skatinti citogenetinių pokyčių, MDS arba leukeminės transformacijos atsiradimą. Tokiems pacientams rekomenduojama reguliariai (maždaug kas 12 mėnesių) atlikti morfologinius ir citogenetinius kaulų čiulpų tyrimus.

Kitos specialios atsargumo priemonės

Reikia atmesti praeinančios neutropenijos priežastis, pvz., virusinę infekciją.

Hematurija buvo dažna, o keliems pacientams pasireiškė proteinurija. Norint šiuos reiškinius nustatyti, būtina reguliariai atlikinėti šlapimo tyrimus.

Saugumas ir veiksmingumas naujagimiams ir pacientams, sergantiems autoimuline neutropenija, netirti.

Specialios atsargumo priemonės ŽIV užsikrėtusiems pacientams

Kraujo ląstelių skaičius

Reikia atidžiai matuoti absoliutų neutrofilų skaičių (ANS), ypač pirmosiomis gydymo filgrastimu savaitėmis. Kai kurių pacientų organizmas į gydymą gali reaguoti labai greitai ir jiems neutrofilų skaičius ženkliai gali padidėti jau po pradinės filgrastimo dozės. Pirmąsias 2–3 gydymo filgrastimu paros ANS kiekį rekomenduojama tikrinti kasdien. Po to pirmas dvi gydymo savaites ANS rekomenduojama tikrinti ne rečiau kaip du kartus per savaitę, palaikomojo gydymo metu – bent kartą per savaitę arba kas dvi savaites. 30 MV (300 µg) filgrastimo paros doze gydant su pertraukomis, ilgainiui paciento ANS gali labai svyruoti. Norint nustatyti mažiausią ANS arba ANS didžiausio sumažėjimo metu, kraujo mėginius rekomenduojama imti prieš pat kiekvieną numatytą filgrastimo dozės injekciją.

Rizika, susijusi su padidintomis mielosupresinių vaistinių preparatų dozėmis

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinių vaistinių preparatų sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Dėl gydymo didesne šių vaistinių preparatų doze ar didesniu jų kiekiu kartu su filgrastimu pacientui gali padidėti trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai tikrinti kraujo ląstelių skaičių (žr. pirmiau).

Infekcija ir piktybiniai procesai, sukeliantys mielosupresiją

Neutropenija gali pasireikšti dėl kaulų čiulpus infiltruojančios oportunistinės infekcijos, pvz., *Mycobacterium avium* komplekso, arba piktybinių navikų, pvz., limfomos. Pacientams, kuriems nustatyta kaulų čiulpus infiltruojanti infekcija ar piktybinis procesas, kartu su neutropenijai gydyti vartojamu filgrastimu reikia skirti tinkamą esamos ligos gydymą. Filgrastimo poveikis neutropenijai, atsiradusiai dėl kaulų čiulpus infiltruojančios infekcijos ar piktybinių navikų, neiširtas.

Pagalbinės medžiagos

Sorbitolis (E420)

Zefyli sudėtyje yra sorbitolio (E420). Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), šio vaistinio preparato vartoti negalima, nebent tai būtų neabejotinai būtina.

Kūdikiams ir vaikams (jaunesniems kaip 2 metų) įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN) dar gali būti

nediagnozuotas. Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio ar fruktozės), vartojimas į veną gali būti grėsmingas gyvybei ir yra draudžiamas šio amžiaus populiacijai, nebent yra viską nusverianti klinikinė būtinybė ir nėra kito pasirinkimo.

Prieš skiriant šio vaistinio preparato, būtina sužinoti išsamią kiekvieno paciento anamnezę dėl IFN.

Natris

Šio vaistinio preparato užpildytame švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Polisorbatas 80 (E433)

Šio vaistinio preparato kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,02 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas vartojant tą pačią dieną su mielosupresine citotoksine chemoterapija neištirti. Dėl greitai besidalijančių mieloidinių ląstelių jautrumo mielosupresinei citotoksinei chemoterapijai, filgrastimo nerekomenduojama vartoti 24 valandas prieš chemoterapiją ir 24 valandas po jos. Preliminarūs nedidelio pacientų, gydytų filgrastimu ir 5- fluorouracilu, skaičiaus duomenys rodo, kad gali pasunkėti neutropenijos laipsnis.

Galima sąveika su kitais hemopoeziniais augimo faktoriais ir citokinais, klinikinių tyrimų metu dar netyrinėta.

Litis skatina neutrofilų išsiskyrimą, todėl tikėtina, kad jis gali sustiprinti filgrastimo poveikį. Nors ši sąveika formaliai netirta, nėra duomenų, kad ji būtų žalinga.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie filgrastimo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai. Pastebėtas triušių embrionų žuvimo padažnėjimas, kai ekspozicija buvo daug kartų didesnė už klinikinę ir kai pasireiškė toksinis poveikis patelei (žr. 5.3 skyrių). Yra publikuotų pranešimų apie nustatytą filgrastimo prasiskverbimą per nėščią moterų placentą.

Filgrastimo nėštumo laikotarpiu vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Nežinoma, ar filgrastimo ar jo metabolitų išsiskiria į motinos gydytų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo filgrastimu.

Vaisingumas

Filgrastimas nedarė toksinio poveikio žiurkių patinų ar patelių reprodukcijai ar vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Filgrastimas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Pavartojus filgrastimo gali pasireikšti svaigulys (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, kurių gali atsirasti gydymo filgrastimo metu, yra anafilaksinė reakcija, sunkūs nepageidaujami plaučių reiškiniai (įskaitant intersticinę pneumoniją ir ARDS), kapiliarų pralaidumo sindromas, sunki splenomegalija / blužnies plyšimas, transformacija į mielodisplazijos sindromą arba leukemiją SLN sergantiems pacientams, TpŠL pacientams po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos ar periferinio kraujo kamieninių ląstelių persodinimo ir pjautuvo pavidalo ląstelių ląstelių krizė pjautuvo pavidalo ląstelių anemija sergantiems pacientams.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, yra karščiavimas, raumenų ir kaulų skausmas (įskaitant kaulų skausmą, nugaros skausmą, artralgią, mialgią, galūnių skausmą, raumenų ir kaulų skausmą, raumenų ir kaulų skausmą krūtinėje ir kaklo skausmą), anemija, vėmimas ir pykinimas. Klinikinių tyrimų su vėžiu sergančiais pacientais metu raumenų ir kaulų skausmas buvo silpnas arba vidutinio stiprumo (10% pacientų) bei stiprus (3%).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau lentelėje pateikti duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, apie kurias gauta pranešimų iš klinikinių tyrimų arba spontaninių pranešimų. Kiekvienoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė: Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnos (≥ 1/10)	Dažnos (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnos (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retos (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis Bronchitas Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Šlapimo takų infekcija		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija Anemija ^c	Splenomegalija ^a Sumažėjusi hemoglobino koncentracija ^c	Leukocitozė ^a	Blužnies plyšimas ^a Pjautuvo pavidalo ląstelių anemija su krize Ekstramedulinė hematopoezė
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui ^a Transplantato prieš šeimininką liga ^b	Anafilaksinė reakcija

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnos ($\geq 1/10$)	Dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Sumažėjęs apetitas ^a Laktatdehidrogen azės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Hiperurikemija Šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje padidėjimas	Gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėjimas Pseudopodagra ^a (pirofosfatinė chondrokalcinozė) Skysčio tūrio reguliacijos sutrikimai
Psichikos sutrikimai		Nemiga		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ^a	Svaigulys Hipestezijs Parestezija		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija Hipotenzija	Venų okliuzinė liga ^d	Kapiliarų pralaidumo sindromas ^a Aortitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Hemoptizė Dispėja Kosulys ^a Burnos ir ryklės skausmas ^{a,c} Epistaksė	Ūminis respiracinis sindromas (ARDS) ^a Kvėpavimo nepakankamumas Plaučių edema ^a Kraujavimas iš plaučių Intersticinė plaučių liga ^a Plaučių infiltratai ^a Hipoksija	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas ^{a, c} Vėmimas ^{a,c} Pykinimas ^a	Burnos skausmas Vidurių užkietėjimas ^c		
Kepenų, tulžies pūslių ir latakų sutrikimai		Hepatomegalija Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas Gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija ^a	Išbėrimas ^a Eritema (raudonė)	Makulopapulinis išbėrimas	Odos vaskulitas ^a Sweet sindromas (ūmi febrilinė neutrofilinė dermatozė)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Kaulų ir raumenų skausmas ^c	Raumenų spazmai	Osteoporozė	Sumažėjęs kaulų tankis Reumatoidinio artrito paūmėjimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija Hematurija	Proteinurija	Glomerulonefritas Šlapimo pokyčiai

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnos (≥ 1/10)	Dažnos (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnos (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retos (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ^a Gleivinės uždegimas ^a Karščiavimas	Krūtinės ląstos skausmas ^a Skausmas ^a Astenija ^a Bendrasis negalavimas ^c Periferinė edema ^c	Injekcijos vietos reakcija	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Transfuzinė reakcija ^c		

- a. Žr. c poskyrį (Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas)
- b. Yra pranešimų apie pacientų po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos TpŠL ir mirties atvejus (žr. c poskyrį)
- c. Įskaitant kaulų skausmą, nugaros skausmą, artralgią, mialgią, galūnių skausmą, skeleto ir raumenų skausmą, krūtinės skeleto ir raumenų skausmą, kaklo skausmą
- d. Šių sutrikimų poregistraciniu laikotarpiu pastebėta pacientams, kuriems persodinti kaulų čiulpai arba atlikta PKKl mobilizacija
- e. Nepageidaujami reiškiniai, dažniau pasireiškę filgrastimą vartojusiems pacientams, palyginti su placebo grupe, ir susiję su pagrindine piktybine liga arba citotoksine chemoterapija

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Padidėjęs jautrumas

Klinikinių tyrimų metu ir vaistinių preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją, išbėrimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, dispneją ir hipotenziją. Šios reakcijos pasireiškė gydymo pradžioje arba gydymo eigoje. Bendrai jos dažniau pasireiškė suleidus vaistinio preparato į veną. Kai kuriais atvejais simptomai kartojosi pakartotinai pavartojus vaistinio preparato, ir tai rodė priežastinį ryšį. Pacientams, patyrusiems sunkią alerginę reakciją, filgrastimo vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Plaučių nepageidaujami reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu ir vaistinių preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie nepageidaujamus plaučių reiškinius, įskaitant intersticinę plaučių ligą, plaučių edemą ir plaučių infiltratą, kai kuriais atvejais pasibaigusius kvėpavimo nepakankamumu ar ūminiu respiraciniu sindromu (ARDS), kuris gali būti mirtinas (žr. 4.4 skyrių).

Splenomegalija ir blužnies plyšimas

Gauta pranešimų apie splenomegalijos ir blužnies plyšimo atvejus po filgrastimo pavartojimo. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Pastebėta kapiliarų pralaidumo sindromo atsiradimo atvejų pacientams, vartojusiems granulocitų koloniją stimuliuojančio faktoriaus. Tai daugiausiai pasireiškė pacientams, sergantiems progresavusia piktybine liga, sepsiu, gydomiems sudėtiniais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais arba kuriems atliekama aferezė (žr. 4.4 skyrių).

Odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos vaskulitą pacientams, gydytiems filgrastimu. Vaskulito mechanizmas pacientams, gydytiems filgrastimu, nežinomas. Ilgalaikio gydymo atveju odos vaskulitas nustatytas 2% ligonių, sergančių sunkia lėtine neutropenija.

Leukocitozė

41 % sveikų donorų buvo leukocitozė (leukocitų $> 50 \times 10^9/l$), o 35% donorų po filgrastimo ir leukaferozės buvo laikina trombocitopenija (trombocitų $< 100 \times 10^9/l$) (žr. 4.4 skyrių).

Sweet sindromas

Gauta pranešimų apie Sweet sindromą (ūminę febrilinę neutrofilinę dermatozę) filgrastimu gydytiems pacientams.

Pseudopodagra (pirofosfatinė chondrokalcinė)

Buvo pranešta apie pseudopodagros (pirofosfatinės chondrokalcinės) atvejus vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi filgrastimu.

TpŠL

Gauta pranešimų apie TpŠL, įskaitant mirties atvejus, pacientams, po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos vartojusiems G-KSF (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai vaikai, parodė, kad filgrastimo saugumas ir veiksmingumas yra panašūs suaugusiems ir vaikams, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija, tai rodo, kad nėra su amžiumi susijusių filgrastimo farmakokinetikos skirtumų. Vienintelis nuolat pranešamas nepageidaujamas reiškinys buvo skeleto ir raumenų skausmas, tai nesiskiria nuo patirties suaugusiųjų populiacijoje.

Nepakanka duomenų, kad būtų galima smulkiau įvertinti filgrastimo vartojimą vaikų populiacijos asmenims.

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Bendrų citotoksinės chemoterapijos saugumo ar veiksmingumo skirtumų tarp vyresnių nei 65 metų ir jaunų suaugusių (> 18 metų) tiriamųjų nenustatyta, klinikinė patirtis nerodo organizmo atsako skirtumų tarp senyvų ir jaunesnių suaugusių pacientų.

Nepakanka duomenų, kad būtų galima įvertinti filgrastimo vartojimą senyviems asmenims kitoms patvirtintoms filgrastimo indikacijoms.

Vaikai, sergantys SLN

Yra pranešimų apie kaulų tankio sumažėjimo ir osteoporozės atvejus sunkia lėtine neutropenija sergantiems vaikams, ilgą laiką gydomiems filgrastimu.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Filgrastimo perdozavimo poveikis neištirtas. Nutraukus gydymą filgrastimu, per vieną – dvi dienas cirkuliuojančių neutrofilų skaičius sumažėja 50%, o per 1-7 dienas vėl tampa normalus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, kolonijas stimuliuojantys faktoriai, ATC kodas – L03AA02.

Zefylti yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius yra glikoproteinas, reguliuojantis neutrofilų gamybą ir subrendusių neutrofilų išsiskyrimą iš kaulų čiulpų. Filgrastimas, kuriame yra rekombinantinio metionilinto žmogaus G-KSF (filgrastimo), per dvidešimt keturias valandas ypač padidina neutrofilų skaičių ir nežymiai padidina monocitų skaičių. Kai kuriems pacientams, sergantiems SLN, filgrastimas gali nežymiai padidinti jau kraujyje cirkuliuojančių eozinofilų ir bazofilų skaičių, lyginant su pradiniu; kai kuriems šių pacientų eozinofilija arba bazofilija galėjo būti jau prieš gydymą. Neutrofilų skaičiaus padidėjimas priklauso nuo rekomenduojamos dozės. Dėl filgrastimo žmogaus organizme atsiradę nauji neutrofilai pasižymi normaliu arba sustiprėjusiu chemotaksiniu ir fagocitiniu aktyvumu. Užbaigus gydymo filgrastimu kursą, po 1-2 dienų neutrofilų skaičius periferiniame kraujyje sumažėja 50% ir tampa normalus per 1-7 dienas.

Filgrastimo vartojimas pacientams po citotoksinės chemoterapijos žymiai sumažina neutropenijos ir febrilinės neutropenijos dažnį, sunkumą ir trukmę. Gydymas filgrastimu gerokai sumažina febrilinės neutropenijos, antibiotikų vartojimo ir hospitalizacijos trukmę po indukcinės chemoterapijos, gydant ūminę mieloidinę leukemiją bei po mieloabliacinės terapijos ir kaulų čiulpų transplantacijos. Karščiavimo ir patvirtintų infekcijų dažnis nesumažėjo nė vienoje iš šių situacijų. Karščiavimo trukmė nesumažėjo pacientams, kuriems buvo taikomas mieloabliacinis gydymas ir kaulų čiulpų transplantacija.

Vartojant filgrastimą arba vieną, arba po chemoterapinio gydymo, hemopoezinės kamieninės ląstelės mobilizuojamos į periferinę kraujotaką. Šios autologinės periferinio kraujo kamieninės ląstelės (PKKL) gali būti surenkamos ir suleidžiamos po gydymo didelėmis citotoksinių vaistinių preparatų dozėmis arba vietoj kaulų čiulpų transplantacijos, arba papildomai kartu su kaulų čiulpų transplantacija. PKKL infuzija skatina hemopoezės atsistatymą, sumažina hemoraginių komplikacijų riziką bei trombocitų transfuzijos poreikį.

Mobilizuotų filgrastimu alogeninių periferinio kraujo kamieninių ląstelių recipientams hematologiniai rodikliai atsistato žymiai greičiau, todėl žymiai greičiau, lyginant su alogenine kaulų čiulpų transplantacija, pasiekiamas normalus trombocitų skaičius, kurio nebereikia palaikyti.

Vieno retrospektyvinio Europos tyrimo, kurio metu buvo vertinamas GKSF vartojimas ūmine leukemija sergantiems pacientams po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos, duomenys parodė padidėjusią TpŠL riziką, padidėjusį su gydymu susijusį mirtingumą (GSM) ir padidėjusį mirtingumą, kai buvo vartojama GKSF. Atskiros retrospektyvinio tarptautinio tyrimo, kuriame dalyvavo ūmine ir lėtine mieloidine leukemija sergantys pacientai, metu nestebėta jokio poveikio TpŠL rizikai, GSM ar mirtingumui. Alogeninės transplantacijos tyrimų metaanalizė, kurioje buvo nagrinėti devynių perspektyvinių randomizuotų, 8 retrospektyvinių tyrimų ir vieno (1) „atvejo-kontrolės“ tyrimo rezultatai, nenustatė poveikio ūminės ar lėtinės TpŠL ar ankstyvojo, su gydymu susijusio mirtingumo rizikai.

3 lentelė. TpŠL ir GSM reliatyvi rizika (95% PI) po kaulų čiulpų transplantacijos gavusiems gydymą

TpŠL ir GSM reliatyvi rizika (95% PI) po kaulų čiulpų transplantacijos gavusiems gydymą GKSF					
Publikacija	Tyrimo periodas	N	Ūminė II-IV laipsnio TpŠL	Lėtinė TpŠL	GSM
Metaanalizė (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europos retrospektyvinis tyrimas (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Tarptautinis retrospektyvinis tyrimas (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a. Analizėje nagrinėjami per šį periodą atliktų kaulų čiulpų transplantacijų tyrimai; kai kuriuose tyrimuose vartotas GM-KSF (granulocitų–makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius)

^b. Analizėje tiriami pacientai, kuriems buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija per šį periodą

Filgrastimo vartojimas sveikų donorų PKKL mobilizacijai prieš alogeninę PKKL transplantaciją

Normaliems donorams 10 µg/kg per parą dozė, leidžiama į poodį 4–5 dienas iš eilės, leidžia surinkti $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ ląstelių/kg recipiento kūno svorio iš daugumos donorų po dviejų leukaferizių.

Vartojant filgrastimą pacientams, tiek vaikams, tiek suaugusiems, sergantiems SLN (sunkia įgimta, cikline ar idiopatine neutropenija), nuolat padidėja absoliutūs neutrofilų skaičiai periferiniame kraujyje, ir sumažėja infekcijų bei su jomis susijusių simptomų.

Vartojant filgrastimą pacientams su ŽIV infekcija, palaikomi normalūs neutrofilų skaičiai, ir galima pagal planą skirti antivirusinį ir/arba mielosupresinį gydymą. Nėra duomenų, kad pacientams su ŽIV infekcija vartojant filgrastimą padidėtų ŽIV replikacija.

Kaip ir kiti hemopoeziniai faktoriai, G-KSF *in vitro* pasižymi žmogaus endotelio ląstelių proliferaciją skatinančiomis savybėmis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Irodyta, kad filgrastimo klirensas, suleidus tiek į veną, tiek į poodį, vyksta pagal pirmos eilės farmakokinetiką. Filgrastimo pusinės eliminacijos iš serumo laikas yra apie 3,5 valandos, esant klirensui apie 0,6 ml/min/kg. Nuolat iki 28 dienų infuzuojant į veną filgrastimą pacientams po autologinės kaulų čiulpų transplantacijos, vaistinis preparatas nesikaupė organizme, o pusinės eliminacijos periodai buvo panašūs. Suleidus filgrastimą į veną arba po oda, stebima teigiama tiesinė koreliacija tarp vaistinio preparato dozės ir filgrastimo koncentracijos kraujyje (koncentracija didėja proporcingai didinamai dozei). Suleidus po oda rekomenduojamą dozę, koncentracija serume buvo didesnė kaip 10 ng/ml 8-16 valandų. Pasiskirstymo kraujyje tūris yra maždaug 150 ml/kg.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant filgrastimą iki 1 metų trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimais, nustatyta pakitimų, susijusių su tikėtiniu farmakologiniu poveikiu, įskaitant leukocitų skaičiaus padidėjimą, mieloidinę kaulų čiulpų hiperplaziją, ekstrapomedulinę granulopoezę ir blužnies padidėjimą. Filgrastimo vartojimą nutraukus, visi šie pakitimai išnyko.

Filgrastimo poveikis prenataliniam vystymuisi buvo vertinamas tyrimais su žiurkėmis ir triušiais. Organogenezės laikotarpiu triušiams į veną leistas filgrastimas (80 µg/kg kūno svorio per parą) sukėlė toksinį poveikį patelei, didino savaiminių vaikingumo nutūkimų (abortų) ir embriono žūties po implantacijos dažnį bei mažino vidutinį gyvų vados jauniklių skaičių bei vaisiaus kūno svorį.

Remiantis praneštais duomenimis apie kitą filgrastimo vaistinį preparatą, panašų į referencinį vaistinį preparatą, buvo gauti panašūs duomenys, be to, nustatytas padidėjęs vaisiaus įgimtų formavimosi ydų

dažnis duodant 100 µg/kg kūno svorio paros dozę, kuri sukėlė toksinį poveikį patelei ir sisteminę ekspoziciją, kuri būna pacientams vartojant klinikinę 5 µg/kg kūno svorio paros dozę, viršijo maždaug 50- 90 kartų. Toksinio nepageidaujamo poveikio embrionui ir vaisiui nesukelianti paros dozė buvo 10 µg/kg kūno svorio per parą, tai atitinka sisteminę ekspoziciją, maždaug 3-5 kartus didesnę už ekspoziciją pacientams, vartojantiems klinikinę dozę.

Iki 575 µg/kg kūno svorio paros dozės nėščioms (vaikingoms) žiurkėms toksinio poveikio vaikingai patelei ir vaisiui nesukėlė. Žiurkių, kurioms perinataliniu ir laktacijos laikotarpiu buvo duodama filgrastimo, jaunikliams pasireiškė išorinės diferenciacijos ir augimo sulėtėjimas (kai paros dozė buvo ≥ 20 µg/kg kūno svorio) ir šiek tiek sumažėjo išgyvenamumo dažnis (kai paros dozė buvo 100 µg/kg kūno svorio).

Filgrastimo poveikio žiurkių patinų ar patelių vislumui nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas
Sorbitolis (E420)
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo
Azoto dujos

6.2 Nesuderinamumas

Zefylti negali būti skiedžiamas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu.

Praskiestas filgrastimas gali absorbuotis ant stiklinių arba plastikinių paviršių, išskyrus jei praskiedžiamas 50 mg/ml (5%) gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Praskiesto infuzinio tirpalo, laikomo 2 °C – 8 °C temperatūroje, cheminis ir fizikinis stabilumas nekinta 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą tirpalą reikia leisti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas vartotojas, tačiau ilgiau nei 24 valandos esant 2 °C – 8 °C temperatūrai laikyti negalima, nebent praskiedimas buvo atliekamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tinkamumo laikotarpiu ir vartojant ambulatoriškai, vaistinį preparatą galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) vienkartinį ne ilgesnį kaip 72 valandų laikotarpį. Pasibaigus šiam laikotarpiui, vaistinį preparatą negalima dėti atgal į šaldytuvą ir jį reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis užpildytas švirkštas su nuolat pritvirtinta nerūdijančio plieno adata antgalyje ir atspausdintomis žymomis, žyminčiomis gradacijas nuo 0,1 ml iki 1 ml (didžiosios gradacijos po 0,1 ml ir mažosios gradacijos po 0,025 ml iki 1 ml). Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml tirpalo.

Zefylti tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 arba 5 užpildyti švirkštai (su adatos apsauga ir be adatos apsaugos).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą tirpalą reikia apžiūrėti. Gali būti vartojami tik skaidrūs be kietųjų dalelių tirpalai.

Zefylti sudėtyje nėra konservantų. Atsižvelgiant į galimą mikrobinio užteršimo riziką, Zefylti užpildyti švirkštai skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Skiedimas prieš vartojimą (neprivalomas).

Jei reikia, Zefylti galima skiesti 5% gliukozės tirpalu.

Nerekomenduojama skiesti iki galutinės mažesnės nei 0,2 MV/ml (2 µg/ml) koncentracijos.

Pacientams, gydomiems filgrastimu, praskiestu iki koncentracijos, mažesnės už 1,5 MV (15 µg)/ml, reikia pridėti tiek žmogaus serumo albumino, kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml.

Pavyzdžiui: galutiniam 20 ml tūrio injekciniam tirpalui, kai bendra filgrastimo dozė mažesnė už 30 MV (300 µg), reikia pridėti 0,2 ml 20% (200 mg/ml) žmogaus albumino tirpalo Ph. Eur.

Praskiedus 5% gliukozės tirpalu, Zefylti galima laikyti stiklinėse ir polipropileninėse talpyklėse.

Užpildyto švirkšto, kurio adata turi apsauginę priemonę, naudojimas

Apsauginė adatos priemonė uždengia adatą po injekcijos, kad ji neįdurtų. Tai nedaro įtakos normaliam švirkšto naudojimui. Lėtai ir tolygiai stumkite stūmoklį tol, kol bus suleista visa dozė ir toliau stumti stūmoklio negalėsite. Tebespausdami stūmoklį, ištraukite adatą iš paciento. Kai atleisite stūmoklį, apsauginė adatos priemonė uždengs adatą.

Užpildyto švirkšto su adata, neturinčia apsauginės priemonės, naudojimas

Užpildytą švirkštą be adatos apsauginio gaubto būtina naudoti prižiūrint gydytojui.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. vasario 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Apklauso Nr. 77/78, Indrakaran kaimas,
Kandi Mandal, Sangareddy rajonas,
Telangana, Hyderabad - 502329,
Indija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zefylti 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte
filgrastimas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte yra 30 MV filgrastimo (0,6 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio acetatas, polisorbato 80 (E433), sorbitolis (E420), azoto dujos ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga
5 užpildyti švirkštai su adatos apsauga
1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos
5 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Leisti į veną ir po oda.
Neplakti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai. Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zefylti 30 MV/0,5 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU ADATOS APSAUGA****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Zefylti 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
filgrastimas
Leisti s.c. ar i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zefylti 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte
filgrastimas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte yra 48 MV filgrastimo (0,96 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio acetatas, polisorbato 80 (E433), sorbitolis (E420), azoto dujos ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga
5 užpildyti švirkštai su adatos apsauga
1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos
5 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Leisti į veną ir po oda.
Neplakti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai. Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zefylti 48 MV/0,5 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU ADATOS APSAUGA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zefylti 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
filgrastimas
Leisti s.c. ar i.v.

2. VARTOJIMO BŪDAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zefylti 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte
Zefylti 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte
filgrastimas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zefylti ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zefylti
3. Kaip vartoti Zefylti
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zefylti
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zefylti ir kam jis vartojamas

Zefylti – tai baltųjų kraujo ląstelių augimo veiksnys (granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius), priklausantis vaistų, vadinamų citokinais, grupei. Augimo faktoriai – tai baltymai, natūraliai gaminami organizme, tačiau taikant biotechnologiją juos taip pat galima gaminti ir vartoti kaip vaistą. Zefylti veikia skatindamas kaulų čiulpus gaminti daugiau baltųjų kraujo ląstelių.

Baltųjų kraujo ląstelių skaičius gali sumažėti dėl įvairių priežasčių. Tai vadinama neutropenija; jai esant organizmas gali silpniau kovoti su infekcija. Zefylti skatina kaulų čiulpus greitai gaminti naujas baltąsias kraujo ląsteles.

Zefylti galima vartoti:

- norint padidinti baltųjų kraujo ląstelių skaičių po gydymo chemoterapiniais vaistais, siekiant išvengti infekcijų;
- norint padidinti baltųjų kraujo ląstelių skaičių po kaulų čiulpų persodinimo, siekiant išvengti infekcijų;
- prieš didelių dozių chemoterapiją, siekiant paskatinti kaulų čiulpus gaminti daugiau kamieninių ląstelių, kurias galima surinkti ir vėl suleisti po gydymo. Galima paimti Jūsų arba donoro ląsteles. Suleistos kamieninės ląstelės grįžta į kaulų čiulpus ir gamina kraujo ląsteles;
- norint padidinti baltųjų kraujo ląstelių skaičių sergant sunkia lėtine neutropenija, siekiant išvengti infekcijų;
- pacientams, kuriems yra progresavusi ŽIV infekcija, siekiant sumažinti infekcijų riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zefylti

Zefylti vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija filgrastimui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Zefylti.

Prieš pradėdami gydymą pasakykite gydytojui, jeigu sergate:

- pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, nes Zefylti gali sukelti pjautuvo pavidalo ląstelių krizę;
- osteoporozę (kaulų ligą).

Gydymo Zefylti metu nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu:

- pasireiškė netikėtų alergijos požymių, tokių kaip odos išbėrimas, niežulys ar dilgėlinė, veido, lūpų, liežuvio ar kitų kūno dalių patinimas, dusulys, švokštimas ar sutrikęs kvėpavimas, nes tai gali būti pirmieji sunkių alerginių (padidėjusio jautrumo) reakcijų požymiai;
- Jums atsirado veido arba čiurnų paburkimas, kraujas šlapime, šlapimas tapo rudos spalvos arba pastebėjote, kad šlapimo kiekis tapo mažesnis nei įprastai (glomerulonefritas);
- pradėjo skaudėti kairę viršutinę pilvo dalį, jaučiate skausmą po apatiniu šonkaulių lanku kairėje arba kairiojo peties viršūnėje (tai gali būti blužnies padidėjimo (splenomegalijos) arba galimo blužnies plyšimo simptomai);
- pastebėjote neįprastą kraujavimą arba kraujosruvas (tai gali būti kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimo (trombocitopenijos) simptomas, kuriai esant kraujas prastai kreši);

Gauta retų pranešimų apie aortos (didžiosios kraujagyslės, kuria kraujas iš širdies teka į visas kūno dalis ir organus) uždegimą pacientams, sergantiems vėžiu, ir sveikiems donorams. Simptomai gali būti tokie: karščiavimas, pilvo skausmas, negalavimas, nugaros skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai. Pasakykite gydytojui, jeigu patiriate šių simptomų.

Organizmo atsako į filgrastimą išnykimas

Jei Jums mažėja arba neišlieka organizmo atsakas į gydymą filgrastimu, gydytojas ištirs to priežastis, įskaitant galimą antikūnų, kurie neutralizuoja filgrastimo poveikį, atsiradimą.

Gydytojas galbūt norės stebėti Jus atidžiau; žr. pakuotės lapelio 4 skyrių.

Jeigu sergate sunkia lėtine neutropenija, Jums gali išsivystyti kraujo vėžys (leukemija, mielodisplazinis sindromas [MDS]). Pasitarkite su gydytoju apie Jums kylančią kraujo vėžio išsivystymo riziką ir kokius tyrimus reikia atlikti. Jeigu Jums atsirado arba gali atsirasti kraujo vėžys, Zefylti vartoti negalima, nebent tai nurodė gydytojas.

Jeigu esate kamieninių ląstelių donoras, turite būti 16–60 metų amžiaus.

Būkite ypač atsargūs, jeigu vartojate kitų vaistų, kurie stimuliuoja baltąsias kraujo ląsteles

Zefylti priskiriamas vaistinių preparatų, skatinančių baltųjų kraujo ląstelių gamybą, grupei. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas turi visada tiksliai užrašyti, kokį vaistinį preparatą vartojate.

Kiti vaistai ir Zefylti

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Zefylti poveikis nėščioms arba žindančioms moterims neištirtas.

Zefylti nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu:

- esate nėščia arba žindote kūdikį;
- įtariate, jog pastojote, arba
- ketinate pastoti.

Jeigu vartodama Zefylti pastojote, pasakykite gydytojui. Vartodama Zefylti turite nutraukti žindymą, jeigu gydytojas nenurodė kitaip.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zefylti gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Šis vaistas gali sukelti svaigulį. Po Zefylti vartojimo patariama prieš vairuojant arba valdant mechanizmus palaukti ir stebėti, kaip jaučiatės.

Zefylti sudėtyje yra natrio

Šio vaisto užpildytame švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Zefylti sudėtyje yra polisorbato 80 (E433)

Šio vaisto kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,02 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alergines reakcijas. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Zefylti sudėtyje yra sorbitolio (E420)

Kiekviename šio vaisto mililitre yra 50 mg sorbitolio (E420).

Sorbitolis (E420) yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), Jums (ar Jūsų vaikui) šio vaisto vartoti negalima. Pacientų, kuriems yra IFN, organizmas negali suskaidyti šio vaisto sudėtyje esančios fruktozės ir tai gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį.

Prieš vartojant šio vaisto, turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra IFN arba Jūsų vaikas daugiau negali vartoti saldaus maisto ar gėrimų dėl atsirandančio pykinimo, vėmimo, ar nemalonaus poveikio (pilvo pūtimo, skrandžio dieglių ar viduriavimo).

3. Kaip vartoti Zefylti

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Kaip Zefylti skiriamas ir kiek jo vartoti?

Zefylti paprastai leidžiamas vieną kartą per parą vaisto suleidžiant į audinį tiesiog po oda (tai vadinama injekcija po oda). Taip pat jis gali būti leidžiamas vieną kartą per parą lėtai suleidžiant į veną (tai vadinama infuzija į veną). Paprastai dozė parenkama pagal ligą ir kūno svorį. Gydytojas nurodys, kiek Zefylti turite vartoti.

Pacientai, kuriems po chemoterapijos persodinami kaulų čiulpai

Paprastai pirmąją Zefylti dozę Jums suleis praėjus bent 24 valandoms po chemoterapijos ir praėjus bent 24 valandoms po kaulų čiulpių persodinimo.

Jūs arba Jūsų prižiūrinčius asmenis galima išmokyti, kaip vaisto suleisti po oda, kad galėtumėte tęsti paskirtą gydymą namuose. Tačiau nebandykite vaisto vartoti patys, kol Jūsų tinkamai neišmokė sveikatos priežiūros specialistas.

Kiek laiko man reikės vartoti Zefylti?

Zefylti reikia vartoti tol, kol atsistatys normalus baltųjų kraujo ląstelių skaičius. Baltųjų kraujo ląstelių skaičius organizme bus stebimas reguliariai atliekant baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus tyrimą. Gydytojas pasakys, kiek laiko Jums reikės vartoti Zefylti.

Vartojimas vaikams

Zefylti skirtas vaikams, kuriems atlikta chemoterapija arba kurie serga sunkia neutropenija (kai sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius), gydyti. Vaikams, kuriems taikoma chemoterapija, skiriamos tokios pat dozės kaip suaugusiesiems.

Ką daryti pavartojus per didelę Zefylti dozę?

Nevartokite didesnės dozės už tą, kurią paskyrė gydytojas. Jei manote, jog suleidote per daug Zefylti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Zefylti

Jei praleidote suleidimo laiką arba susileidote per mažai vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas dozes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Prašome gydymo metu nedelsiant kreiptis į gydytoją:

- jeigu patiriate alerginę reakciją, įskaitant silpnumą, kraujospūdžio sumažėjimą, kvėpavimo sutrikimus, veido tinimą (anafilaksiją), odos išbėrimą, niežtinį išbėrimą (dilgėlinę), veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklės (ryklės) tinimą (angioneurozinę edemą) ir kvėpavimo pasunkėjimą (dispneją);
- jeigu vargina kosulys, karščiavimas ir kvėpavimo pasunkėjimas (dispneją), nes tai gali būti ūminio respiracinio sindromo (angl. *Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) požymis;
- jeigu išsivystė inkstų pažeidimas (glomerulonefritas). Pacientams, vartojusiems filgrastimo, pastebėta inkstų pažeidimo atvejų. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu jaučiate veido arba kulkšnių burkimą, pastebėjote kraujo šlapime, šlapimas tapo rudas arba šlapinatės rečiau nei paprastai.
- svarbu, kad kreiptumėtės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė kuris nors iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių arba jų derinys:
 - o pabrinkimas ar apimties padidėjimas, kuris gali būti kartu su dažnesniu šlapinimusi, apsunkintu kvėpavimu, pilvo apimties padidėjimu ir pilnumo jausmu bei bendru nuovargiu. Šie simptomai paprastai vystosi greitai.Šie simptomai gali būti būklės, vadinamos „kapiliarų pralaidumo sindromu“, kurios metu atsiranda kraujo nuotėkis iš smulkiųjų kraujagyslių į kūno audinius.
- jei pasireiškė bet kuris iš šių simptomų arba jų derinys:

- karščiavimas, drebulys, šaltkrėtis, dažnas širdies plakimas, sumišimas arba orientacijos praradimas, dusulys, stiprus skausmas arba nemalonūs pojūtis ir lipni prakaituota oda. Šie simptomai gali būti būklės, vadinamos sepsiu (dar vadinamos kraujo užkrėtimu) požymiai. Tai yra sunki infekcija, pasireiškianti kaip viso kūno uždegiminis atsakas, kuris gali būti pavojingas gyvybei ir reikalinga skubi medicininė pagalba.
- pradėjo skaudėti kairiąją viršutinę pilvo dalį, žemiau kairiojo šonkaulių lanko ar ties mentės viršūne, kadangi gali būti blužnies sutrikimų (blužnies padidėjimas (splenomegalija) arba blužnies plyšimas);
- jeigu esate gydomas nuo sunkios lėtinės neutropenijos ir Jūsų šlapime randama kraujo (hematurija). Gydytojas gali reguliariai atlikti šlapimo tyrimus, jeigu Jums pasireiškia šis šalutinis poveikis arba šlapime randama baltymų (proteinurija).

Dažnas filgrastimo šalutinis poveikis yra raumenų arba kaulų skausmas (skeleto ir raumenų skausmas), kurį galima malšinti vartojant standartinių vaistų nuo skausmo (analgetikų). Pacientams, kuriems persodintos kamieninės ląstelės arba kaulų čiulpai, gali pasireikšti transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL) – donoro ląstelių reakcija prieš paciento transplantato gavėjo organizmą. Šios ligos požymiai ir simptomai: delnų arba padų išbėrimas; opos ir žaizdos burnoje, žarnyne, kepenyse, odoje, akyse, plaučiuose, makštyje ir sąnariuose.

Sveikiems kamieninių ląstelių donorams gali padaugėti baltųjų kraujo ląstelių (leukocitozė) ir sumažėti trombocitų, dėl to kraujas prasčiau kreši (trombocitopenija). Gydytojas tai stebės.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius, dėl ko sumažėja kraujo krešumas (trombocitopenija);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija);
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- pykinimas;
- neįprastas plaukų slinkimas arba retėjimas (alopecija);
- nuovargis;
- virškinimo trakto gleivinių (nuo burnos iki išangės) skausmingumas ir tinimas (gleivinių uždegimas);
- karščiavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių uždegimas (bronchitas);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- šlapimo takų infekcija;
- apetito sumažėjimas;
- miego sutrikimai (nemiga);
- svaigulys;
- sumažėjęs jautrumas prisilietimui, ypač odos (hipestezija);
- plaštakų arba pėdų dilgčiojimas arba nutirpimas (parestezija);
- žemas kraujospūdis (hipotenzija);
- aukštas kraujospūdis (hipertenzija);
- kosulys;
- atsikosėjimas krauju (hemoptizė);
- burnos ir gerklės (ryklės) skausmas;
- kraujavimas iš nosies (epistaksė);
- vidurių užkietėjimas;

- burnos skausmas;
- kepenų padidėjimas (hepatomegalija);
- išbėrimas;
- odos paraudimas (raudonė);
- raumenų spazmas;
- skausmingas šlapinimasis (dizurija);
- krūtinės skausmas;
- skausmas;
- bendras silpnumas (astenija);
- bendrasis negalavimas;
- plaštakų ir pėdų tinimas (periferinė edema);
- tam tikrų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje;
- kraujo cheminės sudėties pokytis;
- transfuzinės (perpylimo) reakcijos.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus padidėjimas (leukocitozė);
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas);
- persodintų kaulų čiulpų atmetimas (transplantato prieš šeimininką ligą);
- didelis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, galintis sukelti podagrą (hiperurikemija);
- kepenų pakenkimas dėl smulkių kepenų venų užsikimšimo (okliuzinė venų liga);
- plaučių funkcijos sutrikimas, sukeliantis dusulį (kvėpavimo nepakankamumas);
- plaučių tinimas ir (arba) skysčių kaupimasis plaučiuose (plaučių edema);
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga);
- nenormalūs plaučių rentgenologinio tyrimo rezultatai (infiltratai plaučiuose);
- kraujavimas iš plaučių (plaučių hemoragija);
- sumažėjusi deguonies absorbcija plaučiuose (hipoksija);
- odos išbėrimas gumbeliais (makulopapulinis išbėrimas);
- liga, kai dėl sumažėjusio kaulų tankio jie tampa trapesni, silpnesni ir padidėja lūžimų rizika (osteoporozė);
- suleidimo (injekcijos) vietos reakcija.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- stiprus kaulų, krūtinės, žarnyno ar sąnarių skausmas (pjautuvo pavidalo ląstelių mažakraujystė su krize);
- staigi gyvybei pavojinga alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija);
- sąnarių skausmas ir tinimas, panašūs į podagrą (pseudopodagra);
- organizmo skysčių reguliacijos pokyčiai, dėl kurių gali atsirasti pabrinkimai (skysčių pusiausvyros organizme sutrikimai);
- odos kraujagyslių uždegimas (odos vaskulitas);
- violetinės, pakilusios, skausmingos opos ant galūnių ir, kartais veido bei kaklo, kartu pasireiškiantis karščiavimas (*Sweet* sindromas);
- reumatoidinio artrito paūmėjimas;
- nenormalūs pokyčiai šlapime;
- kaulų tankio sumažėjimas;
- aortos (didžiosios kraujagyslės, kuria kraujas iš širdies teka į visas kūno dalis ir organus) uždegimas, žr. 2 skyrių.
- kraujo ląstelių gamyba už kaulų čiulpų ribų (ekstramedulinė hematopoezė)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zefylti

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir užpildyto švirkšto etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Užpildytą švirkštą laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tinkamumo laikotarpiu ir naudojant ambulatoriškai, vaistą galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti iki 25 °C temperatūroje vieną ne ilgesnį kaip 72 valandų laikotarpį. Pasibaigus šiam laikotarpiui, vaisto negalima dėti atgal į šaldytuvą ir jį reikia išmesti.

Pastebėjus, kad tirpalas yra drumstas ar jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zefylti sudėtis

- Zefylti 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas: kiekviename užpildytame švirkšte yra 30 milijonų vienetų (MV), t. y. 300 µg filgrastimo 0,5 ml injekcinio tirpalo (atitinka 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas: kiekviename užpildytame švirkšte yra 48 milijonai vienetų (MV), t.y. 480 µg filgrastimo 0,5 ml injekcinio tirpalo (atitinka 0,96 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra: natrio acetatas, sorbitolis (E420), polisorbatas 80 (E433), azoto dujos ir injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Zefylti sudėtyje yra sorbitolio (E420), polisorbato 80 (E433) ir natrio“.

Zefylti išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zefylti yra skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas injekcinis ar infuzinis tirpalas stikliniame užpildytame švirkšte su injekcine adata (nerūdijančio plieno) su adatos apsauga ir be adatos apsaugos.

Zefylti tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 arba 5 užpildyti švirkštai (su adatos apsauga ir be adatos apsaugos).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate

Qasam Industrijali Hal Far
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Tel: + 49 895589090

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

ARROW GENERIQUES
Tél: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Generis Farmaceutica S. A
Tel: +351 21 4967120

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informaciniai šaltiniai

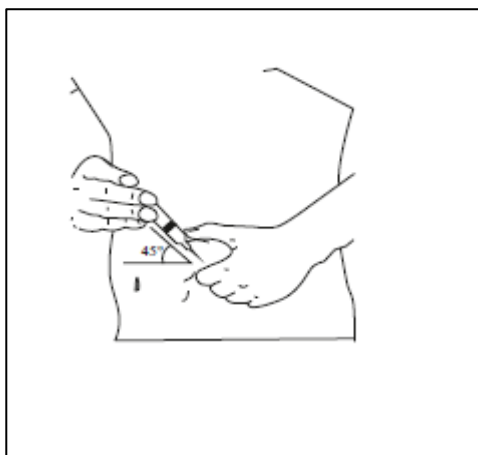
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Informacija, kaip vaistą susileisti pačiam

Šiame skyriuje pateikiama informacija, kaip atlikti Zefylti injekciją pačiam. **Labai svarbu, kad nebandytumėte susileisti pats, jei Jūsų neapmokė gydytojas arba slaugytoja.** Zefylti tiekiamas su adatos apsauga, o gydytojas arba slaugytoja parodys, kaip ją naudotis. Jei nesate tikri dėl injekcijos atlikimo arba turite klausimų, kreipkitės pagalbos į gydytoją arba slaugytoją.

1. Nusiplaukite rankas.
2. Išimkite švirkštą iš pakuotės ir nuimkite apsauginį dangtelį nuo injekcijos adatos. Švirkštuose išpausti gradacijos žiedai, kad prireikus būtų galima naudoti ne visą kiekį. Kiekvienas gradacijos žiedas atitinka 0,025 ml tūrį. Jei reikia vartoti ne visą švirkštą, prieš injekciją nereikalingą tirpalo kiekį pašalinkite.
3. Patikrinkite tinkamumo vartoti datą ant užpildytos švirkšto etiketės (EXP). Nevartokite, jei data yra vėlesnė už paskutinę nurodyto mėnesio dieną.
4. Patikrinkite Zefylti išvaizdą. Tai turi būti skaidrus ir bespalvis skystis. Jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jame yra dalelių, jo vartoti negalima.
5. Nuvalykite injekcijos vietos odą spirituota servetėle.
6. Suimdami odą tarp nykščio ir rodomojo piršto suformuokite odos raukšlę.
7. Greitu ir tvirtu judesiu įbeskite adatą į odos raukšlę.



8. Laikydami odą suspaustą, lėtai ir tolygiai spauskite stūmoklį, kol bus suleista visa dozė ir stūmoklio nebebus galima toliau spausti. Neatleiskite stūmoklio spaudimo.
9. Suleidę skysčio, atitraukite švirkštą nuo odos, vis dar spausdami stūmoklį, tada atleiskite odą.
10. Atleiskite stūmoklį. Adatos apsauginis skydelis greitai sujudės, kad uždengtų adatą.
11. Nesuvertotą vaistą ar atliekas išmeskite. Kiekvieną švirkštą naudokite tik vienai injekcijai.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Prieš vartojimą tirpalą būtina vizualiai patikrinti. Galima vartoti tik skaidrius tirpalus be dalelių. Prieš naudodami apžiūrėkite švirkštą ir naudokite tik tada, jei jis yra vientisas, nėra įtrūkimų ar kokių nors lūžio požymių, adatos apsauga nepažeista ir tinkamai pritvirtinta, o adata nėra išlindusi ir (arba) sulenкта.

Atsitiktinai paveikus vaistinį preparatą šaldančioms temperatūroms, Zefylti stabilumas nepaveikiamas.

Zefylti švirkštai skirti tik vienkartiniam naudojimui.

Skiedimas prieš vartojimą (neprivalomas)

Jei reikia, Zefylti galima skiesti 50 mg/ml (5%) gliukozės tirpalu. Zefylti negalima skiesti natrio chlorido tirpalais. Nerekomenduojama skiesti iki mažesnės nei 0,2 MV (2 µg)/ml galutinės koncentracijos.

Jei filgrastimas skiedžiamas iki koncentracijos, mažesnės už 1,5 MV (15 µg)/ml, reikia pridėti tiek žmogaus serumo albumino, kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml.

Pavyzdžiui: galutiniam 20 ml tūrio injekciniam tirpalui, kai bendra filgrastimo dozė mažesnė už 30 MV (300 µg), reikia pridėti 0,2 ml 200 mg/ml (20%) žmogaus albumino tirpalo Ph. Eur.

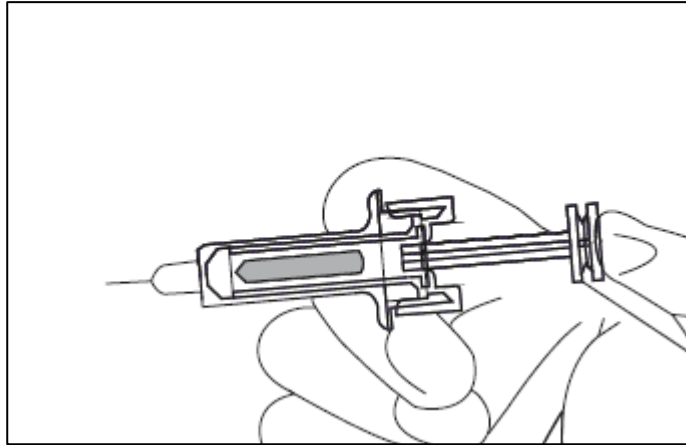
Praskiedus 50 mg/ml (5%) gliukozės tirpalu, filgrastimą galima laikyti stiklinėje ir polipropileninėje talpyklėje.

Praskiedus: laikant 2°C – 8 °C temperatūroje, praskiestas tirpalas nepraranda savo cheminių ir fizinių savybių 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikėtų suvartoti visą iš karto. Jei vaistinis preparatas suvartojamas ne vienu kartu, tai yra vartotojo atsakomybė laikyti vaistą ne ilgiau nei 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent skiedimas yra atliekamas kontroliuojamoje ir patvirtintoje aseptinėje aplinkoje.

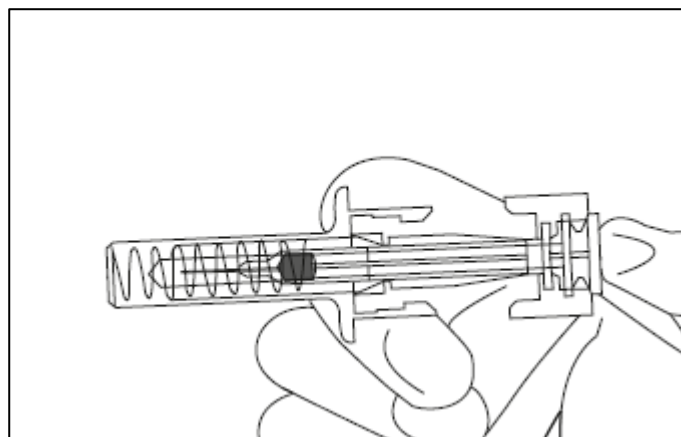
Užpildyto švirkšto su "UltraSafe" pasyvia adatos apsauga naudojimas

Prie užpildyto švirkšto yra pritvirtinta "*UltraSafe*" pasyvioji adatos apsauga, apsauganti nuo susižeidimo adata. Dirbdami su užpildytu švirkštu, rankas laikykite taip, kad jos būtų už adatos.

1. Injekciją atlikite naudodami pirmiau aprašytą techniką.
2. Suspauskite stūmoklį laikydami už piršto atvamzdžio, kol bus suleista visa dozė. Pasyvioji adatos apsauga NEĮSIJUNGIA, kol nebus suleista VISA dozė.



3. Atitraukite švirkštą nuo odos, tada atleiskite stūmoklį ir leiskite adatai judėti aukštyn, kol visa adata bus apsaugota ir užsifiksuos.



Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.