

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zefylti 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē

Zefylti 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Zefylti 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām pilnšļircē

Katrs ml šķīduma satur 60 miljonus vienību (MV) (līdzvērtīgi 600 mikrogramiem [μg]) filgrastīma (*filgrastim*)*.

Katra pilnšļirce satur 30 MV (līdzvērtīgi 300 μg) filgrastīma 0,5 ml (0,6 mg/ml) šķīduma.

Zefylti 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām pilnšļircē

Katrs ml šķīduma satur 96 miljonus vienību (MV) (līdzvērtīgi 960 mikrogramiem [μg]) filgrastīma (*filgrastim*)*.

Katra pilnšļirce satur 48 MV (līdzvērtīgi 480 μg) filgrastīma 0,5 ml (0,96 mg/ml) šķīduma.

*Filgrastīmu (rekombinantais metionila cilvēka granulocītu koloniju stimulētājfaktors) ražo *Escherichia coli* šūnās, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma satur 0,04 mg polisorbāta 80 (E433) un 50 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains vai nedaudz iedzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zefylti ir paredzēts neitropēnijas ilguma un febrilas neitropēnijas sastopamības mazināšanai pacientiem, kuriem ar citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņēmums ir hroniska mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms), un neitropēnijas ilguma mazināšanai pacientiem, kuri saņem mieloablatīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un ir pakļauti paaugstinātam ilgstošas un smagas neitropēnijas riskam.

Zefylti drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgs.

Zefylti ir paredzēts lietošanai perifērisko asiņu priekštečšūnu (*peripheral blood progenitor cells – PBPC*) mobilizācijai.

Pacientiem (bērniem vai pieaugušajiem) ar smagu iedzimtu ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count – ANC*) ir $\leq 0,5 \times 10^9/l$ un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, Zefylti ir paredzēts neitrofilo leukocītu skaita palielināšanai un ar infekciju saistītu traucējumu sastopamības un ilguma mazināšanai.

Zefylti ir paredzēts lietošanai ilgstošas neitropēnijas ārstēšanai (*ANC* ir līdz $1 \times 10^9/l$) pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai samazinātu bakteriālu infekciju risku, kad nevar izmantot citas neitropēnijas kontrolēšanas iespējas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Filgrastīma terapiju drīkst nozīmēt vienīgi sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze granulocītu kolonijstimulējošo faktoru (*granulocyte-colony stimulating factor – G-CSF*) terapijā un hematoloģijā, kā arī vajadzīgais diagnostikas aprīkojums. Mobilizācijas un aferēzes procedūras jāveic sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur iespējams veikt atbilstošu asins priekštečšūnu uzraudzību.

Noteikta citotoksiska ķīmijterapija

Devas

Filgrastīma ieteicamā deva ir 0,5 MV (5 µg)/kg dienā. Filgrastīma pirmā deva jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas. Randomizētos klīniskajos pētījumos tika izmantota deva 230 µg/m² dienā (4–8,4 µg/kg/dienā), ko ievadīja subkutāni.

Filgrastīma lietošana katru dienu jāturpina tik ilgi, līdz pagājis paredzamais neitrofilo leukocītu skaita zemākais punkts un atjaunojies normāls neitrofilo leukocītu skaits. Paredzams, ka šo kritēriju izpildei nepieciešamais terapijas ilgums pēc ķīmijterapijas solidu audzēju, limfomas vai limfoleikozes ārstēšanai būs līdz 14 dienas. Pēc akūtas mieloleikozes ārstēšanas uzsākšanas un nostiprināšanas terapija būt ievērojami ilgāka (līdz 38 dienas) atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacientiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, parasti 1–2 dienas pēc filgrastīma terapijas uzsākšanas novēro neitrofilo leukocītu skaita pārejošu palielināšanos. Tomēr, lai panāktu ilgtspējīgu terapeitisko atbildreakciju, filgrastīma terapiju nedrīkst pārtraukt, pirms nav pagājis paredzamais neitrofilo leukocītu skaita zemākais punkts un nav atjaunojies normāls leukocītu skaits. Filgrastīma terapijas priekšlaicīga pārtraukšana pirms paredzamā neitrofilo leukocītu skaita viszemākā līmeņa sasniegšanas nav ieteicama.

Lietošanas veids

Filgrastīmu var ievadīt kā subkutānu injekciju reizi dienā vai kā intravenozu infūziju reizi dienā, izšķīdinot 5% glikozes šķīdumā un ievadot 30 minūtes ilgas infūzijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Lielākajā daļā gadījumu ir vēlams zāles lietot subkutāni. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži fakti, kas ļauj domāt, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu darbības ilgumu. To klīniskais nozīmīgums attiecībā uz vairāku devu ievadīšanu nav noskaidrots. Izvēloties zāļu ievadīšanas veidu, ir jāņem vērā individuāli klīniskie apstākļi.

Pacienti, kuri saņēmuši mieloablātīvo terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija

Devas

Filgrastīma ieteicamā sākumdeva ir 1 MV (10 µg)/kg dienā. Zefylti pirmā deva jāievada vismaz 24

stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu infūzijas.

Pēc tam, kad neitrofilo leukocītu skaits sasniedzis zemāko punktu, filgrastīma dienas deva jāititrē atkarībā no neitrofilo leukocītu atbildreakcijas, vadoties pēc šādas shēmas.

1. tabula. Filgrastīma dienas deva atkarībā no neitrofilo leukocītu skaita

Neitrofilo leukocītu skaits	Zefylti devas pielāgošana
$> 1 \times 10^9/l$ trīs dienas pēc kārtas	Samazināt līdz 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā
Tad, ja ANC saglabājas $> 1 \times 10^9/l$ vēl trīs dienas pēc kārtas	Pārtraukt lietot filgrastīmu
Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz $< 1 \times 10^9/l$, Zefylti deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem.	
ANC = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits	

Lietošanas veids

Filgrastīmu var ievadīt 30 minūtes vai 24 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, vai 24 stundu ilgas nepārtrauktas subkutānas infūzijas veidā. Zefylti jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Veicot PBPC mobilizāciju pacientiem, kuri saņem mielosupresīvu vai mieloablatīvu terapiju, kam seko autologu PBPC transplantācija

Devas

Ja lieto tikai filgrastīmu, tā ieteicamā deva PBPC mobilizācijas gadījumā ir 1 MV (10 µg)/kg/dienā 5–7 dienas pēc kārtas. Leikoferēzes laiks: bieži vien pietiek ar vienu vai divām leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt vajadzīgas papildu leikoferēzes procedūras. Filgrastīma lietošana jāturpina līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Filgrastīma ieteicamā deva PBPC mobilizācijas gadījumā pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MV (5 µg)/kg dienā, sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas beigām, līdz pagājis paredzamais neitrofilo leukocītu skaita zemākais punkts un atjaunojies normāls neitrofilo leukocītu skaits. Leikoferēze jāveic laikposmā, kad ANC no $< 0,5 \times 10^9/l$ pieaudzis līdz $> 5 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem nav veikta plaša ķīmijterapija, nereti pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos ieteicamas papildu leikoferēzes procedūras.

Lietošanas veids

Filgrastīma deva, lietojot to vienu pašu PBPC mobilizācijai:

Filgrastīmu var ievadīt 24 stundu ilgas nepārtrauktas subkutānas infūzijas veidā vai subkutānas injekcijas veidā. Lai filgrastīmu ievadītu infūzijas veidā, tas jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Filgrastīma lietošana PBPC mobilizācijai pēc mielosupresīvās ķīmijterapijas:

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

Devas

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem filgrastīms jālieto devā 1 MV (10 µg)/kg dienā 4-5 dienas pēc kārtas. Piektajā dienā jāsāk leikoferēze, kas, ja nepieciešams, jāturpina līdz sestajai dienai, lai iegūtu 4×10^6 CD34⁺ šūnas uz kg recipienta ķermeņa masas.

Lietošanas veids

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Devas

Iedzimta neitropēnija: ieteicamā sākumdeva ir 1,2 MV (12 µg)/kg dienā, ievadot vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Idiopātiska vai cikliska neitropēnija: ieteicamā sākumdeva ir 0,5 MV (5 µg)/kg dienā, ievadot vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Devas pielāgošana: filgrastīms jālieto katru dienu subkutānu injekciju veidā, līdz sasniegts un noturēts neitrofilo leukocītuskaits virs $1,5 \times 10^9/l$. Kad panākta atbildreakcija, jānosaka minimālā efektīvā deva šāda līmeņa saglabāšanai. Lai saglabātu atbilstošu neitrofilo leukocītu skaitu, vajadzīga ilgstoša zāļu lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām atkarībā no pacienta atbildes reakcijas sākumdevu var dubultot vai samazināt uz pusi. Pēc tam devu ik pēc 1 līdz 2 nedēļām var individuāli pielāgot, lai vidējais neitrofilo leukocītu skaits saglabātos robežās no $1,5 \times 10^9/l$ līdz $10 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem ir smagas infekcijas, var apsvērt straujāku devas kāpināšanu. Klīniskajos pētījumos 97% pacientu, kuriem novēroja atbildreakciju, tā bija pilnīga, lietojot devu $\leq 24 \mu\text{g/kg}$ dienā. Nav pierādīts filgrastīma drošums ilgtermiņā, ja to pacientiem ar SHN lieto devā virs $24 \mu\text{g/kg}$ dienā.

Lietošanas veids

Iedzimta, idiopātiska vai cikliska neitropēnija: filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar HIV infekciju

Devas

Neitropēnijas novēršanai:

Filgrastīma ieteicamā sākumdeva ir 0,1 MV (1 µg)/kg dienā ar maksimālo titrējamo devu 0,4 MV (4 µg)/kg dienā, līdz izdevies panākt un saglabāt normālo neitrofilo leukocītu skaitu ($\text{ANC} > 2 \times 10^9/L$). Klīniskajos pētījumos, lietojot šādas devas, vairāk nekā 90% pacientu bija atbildes reakcija un tika novērsta neitropēnija ar laika mediānu 2 dienas.

Nelielam skaitam pacientu ($< 10\%$) neitropēnijas novēršanai bija vajadzīgas devas līdz 1 MV (10 µg)/kg dienā.

Normāla neitrofilo leukocītu skaita saglabāšanai:

Kad neitropēnija novērsta, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofilo leukocītu skaita saglabāšanai. Ieteicams pielāgot sākumdevu, pārejot uz zāļu lietošanu katru otro dienu devā 30 MV (300 µg) dienā. Atkarībā no pacienta ANC, var būt nepieciešama arī tālāka devas pielāgošana, lai neitrofilo leukocītu skaits saglabātos $> 2 \times 10^9/L$. Klīniskajos pētījumos, lai ANC saglabātos virs $> 2 \times 10^9/l$, devu 30 MV (300 µg) bija nepieciešams ievadīt 1 līdz 7 dienas nedēļā, un zāļu lietošanas biežuma mediāna bija 3 dienas nedēļā. Lai ANC saglabātu $> 2 \times 10^9/l$, var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

Lietošanas veids

Neitropēnijas novēršanai vai normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai: filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Gados vecāki cilvēki

Filgrastīma klīniskajos pētījumos ir piedalīties arī neliels skaits gados vecāku pacientu, taču īpaši pētījumi ar šo pacientu grupu nav veikti, tādēļ īpašus ieteikumus par devām sniegt nevar.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumos par filgrastīma lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem konstatēts, ka filgrastīma farmakokinētika un farmakodinamika šādos gadījumos ir identiska kā veseliem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

Lietošana bērniem SHN un vēža gadījumā

Sešdesmit pieci procenti pacientu SHN izmēģinājuma programmā bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šajā grupā, ko galvenokārt veidoja pacienti ar iedzimtu neitropēniju, bija viennozīmīgi skaidra. Attiecībā uz bērniem, kuriem ārstēja SHN, drošuma profila atšķirības netika novērotas.

Klīnisko pētījumu dati par bērniem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir identiski.

Ieteicamās devas bērniem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kuri saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība jebkuru indikāciju gadījumā

Paaugstināta jutība

Ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas ārstēšanas sākumā vai turpmākās ārstēšanas laikā. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu paaugstinātu jutību filgrastīma lietošana pilnīgi jāizbeidz. Nelietot filgrastīmu pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret filgrastīmu vai pegfilgrastīmu.

Pulmonālās blakusparādības

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par pulmonālām nevēlamām blakusparādībām, it īpaši par intersticiālo plaušu slimību. Lielāks risks var būt pacientiem, kam nesen bijuši plaušu infiltrāti vai pneimonija. Tādu plaušu simptomu parādīšanās kā klepus, drudzis, apgrūtināta elpošana kopā ar radioloģiskām plaušu infiltrātu pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt sākotnējas akūta respiratorā distresa sindroma (ARDS) pazīmes. Filgrastīma lietošana ir jāpārtrauc, un jānozīmē atbilstoša ārstēšana.

Glomerulonefrīts

Pacientiem, kuri lietoja filgrastīmu un pegfilgrastīmu, tika novērots glomerulonefrīts.

Glomerulonefrīta gadījumi galvenokārt tika novērsti, samazinot filgrastīma un pegfilgrastīma devu vai pārtraucot lietot filgrastīmu un pegfilgrastīmu. Ieteicama urīna analīžu rezultātu uzraudzība.

Kapilāru caurlaidības sindroms

Pēc granulocītu kolonijstimulējošā faktora ievadīšanas ir ziņots par kapilāru caurlaidības sindromu, kas var būt dzīvībai bīstams, ja ārstēšana tiek kavēta, un to raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacienti, kuriem attīstās kapilāru caurlaidības sindroma simptomi, rūpīgi jānovēro, un viņiem jāveic standarta simptomātiska ārstēšana, kas var ietvert intensīvās terapijas nepieciešamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Ir ziņots par parasti asimptomātiskiem splenomegālijas gadījumiem un retākiem liesas plīsuma gadījumiem pēc filgrastīma lietošanas pacientiem un veseliem donoriem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ ir rūpīgi jākontrolē liesas izmērs (piemēram, klīniska izmeklēšana, ultraskaņas izmeklēšana). Liesas plīsuma diagnoze ir jāapsver donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera kreisajā augšējā daļā vai sāpēm plecā. Ir novērots, ka pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju filgrastīma devas samazinājums palēnina vai aptur liesas palielināšanos, bet 3% pacientu bija nepieciešama splenektomija.

Ļaundabīgo šūnu augšana

Granulocītu kolonijstimulējošais faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot uz dažām nemieloīdām šūnām *in vitro*.

Mielodisplastiskais sindroms vai hroniska mieloleikoze

Filgrastīma lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi nav apstiprināta. Filgrastīma lietošana šādos gadījumos nav indicēta. Īpaša uzmanība jāpievērš, lai atšķirtu blastu transformāciju hroniskas mieloleikozes gadījumā no akūtas mieloleikozes.

Akūta mieloleikoze

Ņemot vērā ierobežotos drošuma un efektivitātes datus pacientiem ar sekundāru AML, filgrastīms šiem pacientiem jānozīmē piesardzīgi. Nav apstiprināta filgrastīma lietošanas efektivitāte un drošums *de novo* AML pacientiem, kas jaunāki par 55 gadiem, ar labu citogēnētiku (t(8;21), t(15;17) un inv(16)).

Trombocitopēnija

Ir ziņots par trombocitopēniju pacientiem, kuri lieto filgrastīmu. Ir rūpīgi jāuzrauga trombocītu skaits, īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Ir jāapsver filgrastīma terapijas pagaidu pārtraukšana vai devas samazināšana pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuriem attīstās trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$).

Leikocitoze

Leikocītu skaits $100 \times 10^9/l$ vai lielāks tika novērots mazāk nekā 5% vēža pacientu, kuri saņēma filgrastīmu devās virs 0,3 MV/kg dienā (3 $\mu g/kg$ dienā). Nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas būtu tieši attiecināmas uz šādu leikocitozes pakāpi. Tomēr, ņemot vērā iespējamās riskus, kas saistīti ar smagu leikocitozi, filgrastīma terapijas laikā regulāri jāuzrauga leikocītu skaits. Ja leikocītu skaits pēc paredzamā zemākā punkta pārsniedz $50 \times 10^9/l$, tad filgrastīma lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc. Tomēr, lietojot filgrastīmu PBPC mobilizācijas perioda laikā, filgrastīma lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina, ja leikocītu skaits pieaug līdz $> 70 \times 10^9/l$.

Imūngenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, pastāv imūngenitātes potenciāls. Antivielu veidošanās pret filgrastīmu parasti ir maza. Saistošās antivielas rodas tāpat, kā tas paredzams jebkuru bioloģisko zāļu gadījumā, tomēr pašlaik tās netiek saistītas ar neitralizējošo aktivitāti.

Aortīts

Ir ziņots par aortītu pēc G-CSF lietošanas veselām pētāmajām personām un vēža pacientiem. Tā simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piemēram, C reaktīvā proteīna līmenis un leikocītu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc G-CSF lietošanas pārtraukšanas (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Īpaši brīdinājumi un piesardzība saistībā ar blakusslimībām

Īpaša piesardzība sirpjveida šūnu iezīmes un sirpjveida šūnu anēmijas gadījumā

Ir ziņots par sirpjveida šūnu anēmijas krīzēm, dažos gadījumos letālām, lietojot filgrastīmu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju. Ārstiem jāievēro piesardzība, nozīmējot filgrastīma terapiju pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju.

Osteoporoze

Pacientiem ar vienlaikus esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastīma terapiju vairāk nekā 6 mēnešu garumā, var būt indicēta kaulu blīvuma uzraudzība.

Īpaša piesardzība vēža pacientiem

Filgrastīmu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu vairāk kā noteikts vispāratzītās lietošanas shēmās.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski

Īpašu piesardzību vajadzētu ievērot, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts, ka uzlabojas audzēja ārstēšanas rezultāts, un palielinātas ķīmijterapijas līdzekļu devas var palielināt toksicitāti, t.sk. kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (skatīt specifiskā izmantotā ķīmijterapijas līdzekļa zāļu parakstīšanas informāciju).

Ķīmijterapijas ietekme uz eritrocītiem un trombocītiem

Filgrastīma monoterapija nenovērš mielosupresīvas ķīmijterapijas izraisītu trombocitopēniju un anēmiju. Tā kā iespējams saņemt lielāku ķīmijterapijas devu (piemēram, pilnas devas nozīmētajā shēmā), pacientam var būt lielāks trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicama regulāra trombocītu skaita un hematokrīta uzraudzība. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķus ķīmijterapijas līdzekļus vienus pašus vai kombinācijās, par kuriem zināms, ka tie izraisa smagu trombocitopēniju.

Ir pierādīts, ka filgrastīma mobilizēto PBPC lietošana samazina trombocitopēnijas smagumu un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze krūts vēža un plaušu vēža pacientiem

Pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā krūts vēža un plaušu vēža pacientiem pegfilgrastīma, alternatīvu G-CSF zāļu, lietošana kopā ar ķīmijterapiju un/vai staru terapiju tika saistīta ar mielosplastisko sindromu (MDS) un akūtu mieloleikozi (AML). Līdzīga saistība starp filgrastīmu un MDS/AML nav novērota. Tomēr pacienti ar krūts vēzi un plaušu vēzi ir jānovēro, lai noteiktu, vai neparādās MDS/AML pazīmes un simptomi.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Pētījumi par filgrastīma iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo priekštečšūnu skaitu nav veikti. Filgrastīms primāri darbojas uz neitrofilo leukocītu prekursoriem, palielinot neitrofilo leukocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (piemēram, pacientiem, kuri ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, kā arī pacientiem ar audzēja infiltrāciju kaulu smadzenēs) var būt, pavājināta neitrofilo leukocītu reakcija.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu traucējumiem, tostarp venookluzīvu slimību un šķidruma tilpuma traucējumiem, pacientiem, kuri saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko transplantācija.

Ir bijuši ziņojumi par transplantāta reakciju pret saimnieku (*graft versus host disease* – GvHD) un letāliem gadījumiem pacientiem, kuri saņēmuši granulocītu kolonijstimulējošo faktoru (G-CSF) pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Palielināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte kā atbildes reakcija uz augšanas faktora terapiju tiek saistīta ar pārejošām patoloģijām kaulu skenēšanas rezultātos. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu attēl diagnostikas izmeklējumu rezultātus.

Īpaša piesardzība pacientiem, kuriem tiek veikta PBPC mobilizācija

Mobilizācija

Nav veikti prospektīvi, randomizēti abu rekomendēto mobilizācijas metožu (filgrastīma monoterapija vai kombinācija ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu grupā. Variācijas pakāpe starp individuāliem pacientiem un starp laboratoriskām CD34⁺ pārbaudēm nozīmē, ka tieša dažādu pētījumu salīdzināšana ir sarežģīta. Tāpēc ir grūti rekomendēt optimālo metodi. Izvēloties mobilizācijas metodi, jāapsver kopējie ārstēšanas mērķi konkrētam pacientam.

Pirms citotoksisko līdzekļu lietošanas

Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ļoti plašu mielosupresīvu terapiju, var neizpausties pietiekama PBPC mobilizācija, lai sasniegtu rekomendēto minimālo rādītāju ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg) vai trombocītu atjaunošanās paātrinājumu līdz tādai pašai pakāpei.

Dažiem citotoksiskiem līdzekļiem piemīt īpaša toksicitāte pret asiņu priekštečšūnām, un tas var negatīvi ietekmēt priekštečšūnu mobilizāciju. Tādi līdzekļi kā melfalāns, karmustīns (BCNU) un karboplatīns, ja tiek lietoti ilgstošā laika posmā pirms asiņu priekštečšūnu mobilizācijas mēģinājumiem, var samazināt iegūto priekštečšūnu skaitu. Tomēr ir pierādīts, ka melfalāna, karboplatīna vai BCNU lietošana kopā ar filgrastīmu ir efektīva priekštečšūnu mobilizācijai. Ja ir paredzama PBPC transplantācija, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizāciju procedūru agrīnā pacienta ārstēšanas kursa posmā. Šādiem pacientiem īpašu uzmanību vajadzētu pievērst mobilizēto priekštečšūnu skaitam pirms ķīmijterapijas nozīmēšanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc iepriekš minētajiem kritērijiem, iegūto šūnu skaits ir nepietiekams, jāapsver citi ārstēšanas veidi, kur nav nepieciešams priekštečšūnu atbalsts.

Iegūto priekštečšūnu skaita novērtējums

Novērtējot iegūto priekštečšūnu skaitu pacientiem, kuri ārstēti ar filgrastīmu, īpaša uzmanība jāpievērš kvantitāti izvērtējošai metodei. CD34⁺ šūnu skaita plūsmas citometrijas analīzes rezultāti variē atkarībā no lietotās noteiktās metodoloģijas, un rekomendācijas par skaitu, pamatojoties uzpētījumiem citās laboratorijās, jāinterpretē piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot savstarpējo sakarību starp atkārtoti ievadīto CD34⁺ šūnu skaitu un trombocītu atjaunošanās ātrumu pēc lielu devu ķīmijterapijas, liecina par komplicētu, bet stabilu savstarpējo sakarību.

Ieteikums par minimālo šūnu skaitu $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg iegūvi pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies adekvāti atjaunot hematoloģiskos rādītājus. Lielāks par minimālo rādītāju iegūto šūnu skaits uzrāda korelāciju ar straujāku atveseļošanos, turpretim mazāks – ar lēnāku atveseļošanos.

Īpaša piesardzība veseliem donoriem, kuriem tiek veikta PBPC mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus tiešus klīniskus ieguvumus, un tā jāapsver vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkos.

PBPC mobilizāciju vajadzētu apsvērt vienīgi tiem donoriem, kas atbilst normāliem klīniskiem un laboratoriskiem cilmes šūnu donora atbilstības kritērijiem, īpašu uzmanību pievēršot hematoloģiskajiem rādītājiem un infekciju slimībām.

Filgrastīma drošums un efektivitāte nav izvērtēta veseliem donoriem, kas jaunāki par 16 gadiem un vecāki par 60 gadiem.

Pārejoša trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/L$) pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes tika novērota 35% pētījuma dalībnieku. Tostarp tika ziņots par 2 gadījumiem ar trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/L$, kas tika saistīti ar leikoferēzes procedūru.

Ja ir nepieciešama vairāk nekā viena leikoferēze, īpašu uzmanību vajadzētu pievērst donoriem ar leikocītu skaitu $< 100 \times 10^9/L$ pirms leikoferēzes; parasti leikoferēzi nevajadzētu veikt, ja trombocītu skaits ir $< 75 \times 10^9/L$.

Leikoferēzi nedrīkst veikt donoriem, kas saņem antikoagulantus vai kuriem ir iepriekš zināmi hemostāzes traucējumi.

Donori, kas PBPC mobilizācijai saņem G-CSF, jānovēro, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Īpaša piesardzība ar filgrastīmu mobilizētu alogēno PBPC recipientiem

Pašreizējie dati rāda, ka imunoloģiskā mijiedarbība starp alogēniem PBPC transplantātiem un recipienta organismu, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju, var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas vai hroniskas GvHD risku.

Īpaša piesardzība SHN pacientiem

Filgrastīmu nedrīkst nozīmēt pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju, kuriem ir leikoze vai leikozes rašanās pazīmes.

Asins šūnu skaits

Rodas arī citas asiņu šūnu izmaiņas, tai skaitā anēmija un pārejošs mieloīdo priekštečšūnu skaita pieaugums, kuru gadījumā nepieciešama rūpīga šūnu skaita uzraudzība.

Transformācija uz leukēmiju vai mielodisplastisko sindromu

Īpaša uzmanība jāievēro diagnosticējot SHN, lai atšķirtu tās no citām asinsrades slimībām, tādām kā aplastiska anēmija, mielodisplāzija, mieloleikoze. Pirms ārstēšanas vajadzētu noteikt pilnu asins ainu ar šūnu diferenciāciju un trombocītu skaitu un veikt kaulu smadzeņu morfoloģijas un kariotipa izvērtēšanu.

Ar filgrastīmu ārstētiem klīniskā pētījuma pacientiem ar SHN bija reti (apmēram 3%) sastopams mielodisplastiskais sindroms (MDS) vai leikoze. Šis novērojums veikts tikai pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas, to saistība ar filgrastīma terapiju ir neskaidra. Apmēram 12% pacientu daļai, kuriem sākotnēji bija normāli citogēnētiskās pārbaudes

novērtējumi, pēc tam, veicot rutīnas atkārtotas pārbaudes, tika konstatētas patoloģijas, tai skaitā monosomija 7. Šobrīd nav skaidrs, vai ilgstoša SHN pacientu ārstēšana rada pacientiem predispozīciju citoģenētiskām patoloģijām, MDS vai leukēmiskai transformācijai. Tiek rekomendēts pacientiem regulāri (apmēram reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģisko un citoģenētisko izmeklēšanu.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Jāizslēdz pārejošas neitropēnijas iemesli, piemēram, vīrusu infekcijas.

Hematūrija tika novērota bieži, savukārt proteinūrija radās nelielam skaitam pacientu. Lai šīs blakusparādības uzraudzītu, jāveic regulāras urīna analīzes.

Nav apstiprināta drošuma un lietošanas efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju.

Īpaša piesardzība pacientiem ar HIV infekciju

Asins šūnu skaits

Rūpīgi jāuzrauga absolūtais neitrofilo leukocītu skaits(ANC), īpaši pirmajās pāris filgrastīma terapijas nedēļās. Daži pacienti uz filgrastīma sākotnējo devu var reaģēt ļoti strauji un ar ievērojamu neitrofilo leukocītu skaita palielinājumu. Pirmajās 2–3 filgrastīma terapijas dienās ANC tiek rekomendēts noteikt ik dienas. Pēc tam tiek rekomendēts noteikt ANC vismaz 2 reizes nedēļā pirmās 2 nedēļas un turpmāk uzturošās terapijas laikā vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Intermitējošas filgrastīma lietošanas laikā ar devu 30 MV (300 µg)/kg dienā pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta ANC zemāko punktu, rekomendē asins paraugus ANC noteikšanai ņemt tieši pirms ieplānotajām filgrastīma lietošanas reizēm.

Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīvo zāļu devām

Ārstēšana ar filgrastīma monoterapiju neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvo zāļu dēļ. Kā rezultāts tam, ka ar filgrastīma terapiju pacients var saņemt šādas zāles lielākās devās un lielākā skaitā, viņš var būt pakļauts lielākam trombocitopēnijas un anēmijas attīstības riskam. Tiek rekomendēta regulāra asins ainas uzraudzība (skatīt iepriekš).

Mielosupresiju izraisošas infekcijas un ļaundabīgas slimības

Neitropēniju var izraisīt kaulu smadzenes infiltrējošas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Mycobacterium avium* komplekss, vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Pacientiem ar iepriekš zināmām kaulu smadzenes infiltrējošām infekcijām vai ļaundabīgām slimībām jāapsver atbilstoša terapija pamatslimības ārstēšanai, papildus filgrastīma terapijai neitropēnijas ārstēšanai. Nav pilnībā apstiprināta filgrastīma ietekme uz neitropēniju kaulu smadzenes infiltrējošas infekcijas vai ļaundabīgas slimības dēļ.

Palīgvielas

Sorbīts (E420)

Zefytil satur sorbītu (E420). Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Zīdaiņiem un bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība. Zāles (kuras satur sorbītu/fruktozi), ievadot intravenozi, var būt dzīvībai bīstamas, un tām ir jābūt kontraindicētām šajā populācijā, izņemot gadījumus, kad ir absolūta klīniska nepieciešamība un nav pieejamu alternatīvu.

Pirms šo zāļu lietošanas no katra pacienta jāievāc detalizēta anamnēze attiecībā uz iedzimtas fruktozes

nepanesības simptomiem.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāts 80 (E433)

Šīs zāles satur mazāk nekā 0,02 mg polisorbāta 80 katrā pilnšļircē. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot tajā pašā dienā, kad veikta mielosupresīva citotoksiska ķīmijterapija, nav skaidri pierādīts. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, filgrastīmu neiesaka lietot 24 stundas pirms un 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Provizoriskie dati, kas iegūti, nelielu skaitu pacientu vienlaikus ārstējot ar filgrastīmu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt smagāka.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos līdz šim nav pētīta.

Tā kā litījs veicina neitrofilo leukocītu atbrīvošanos, tas varētu pastiprināt filgrastīma darbību. Lai gan oficiāli šāda mijiedarbība nav apstiprināta, nav datu, kas liecinātu par tās kaitīgumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par filgrastīma lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti. Trušiem novērota embriju zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanās, lietojot atkārtotas lielas klīniskās devas, kas ir toksiskas mātiņai (skatīt 5.3. apakšpunktu). Literatūrā ir ziņojumi, kuros ir pierādīta filgrastīma spēja šķērsot placentāro barjeru grūtniecēm.

Filgrastīmu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai filgrastīms/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošana ar krūti vai pārtraukt/atturēties no filgrastīma terapijas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Filgrastīms neietekmēja žurku tēviņu un mātišu reproduktīvo funkciju vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Filgrastīms maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc filgrastīma lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Vissmagākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties filgrastīma terapijas laikā, ir: anafilaktiska reakcija, nopietni pulmonāli notikumi (tostarp intersticiāla pneimoniya un ARDS), kapilāru caurlaidības sindroms, smaga splenomegālija/liesas plīsums, transformācija uz mielodisplastisko sindromu vai leikozi SHN pacientiem, GvHD pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas vai perifērisko asiņu priekštečšūnu transplantācijas un sirpjveida šūnu anēmijas krīze pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, ir drudzis, skeleta un muskuļu sāpes (tostarp sāpes kaulos, muguras sāpes, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs, skeleta un muskuļu sāpes, skeleta un muskuļu sāpes krūškurvī, kakla sāpes), anēmija, vemšana un slikta dūša. Klīniskajos pētījumos 10% vēža pacientu skeleta un muskuļu sāpes bija vieglas vai vidēji smagas, bet 3% – smagas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk tabulās norādītie dati raksturo nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

MedDRA orgānu sistēmas klase	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000)
Infekcijas un infestācijas		Sepse Bronhīts Augšējo elpceļu infekcija Urīnceļu infekcija		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Anēmija ^e	Splenomegālija ^a Pazemināts hemoglobīna līmenis ^e	Leikocitoze ^a	Liesas plīsums ^a Sirpjveida šūnu anēmijas krīze Ekstramedulārā hematopoēze
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība Paaugstināta jutība pret zālēm ^a Transplantāta reakcija pret saimnieku ^b	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba ^e Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Hiperurikēmija Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	Pazemināts glikozes līmenis asinīs Pseudopodagra ^a (pirofosfātu hondrokalciņozes) Šķidruma tilpuma traucējumi
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^a	Reibonis Hipoestēzija Parestēzija		

MedDRA orgānu sistēmas klase	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija Hipotensija	Vēnu okluzīvā slimība ^d	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms ^a Aortīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Asiņu atkrēpošana Aizdusa Klepus ^a Orofaringeālas sāpes ^{a,e} Deguna asiņošana	Akūts respiratorā distresa sindroms ^a Elpošanas mazspēja ^a Plaušu tūska ^a Plaušu asiņošana Intersticiāla plaušu slimība ^a Infiltrāti plaušās ^a Hipoksija	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja ^{a,e} Vemšana ^{a,e} Slikta dūša ^a	Sāpes mutē Aizcietējums ^e		
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		Hepatomegālija Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Paaugstināts Aspartātaaminotransferāzes līmenis Paaugstināts gamma- glutamilttransferāzes līmenis	
Ādas un zemādasaudu bojājumi	Alopēcija ^a	Izsitumi ^a Eritēma	Makulopapulāri izsitumi	Ādas vaskulīts ^a Svīta sindroms(akūta febrila neitrofila dermatoze)
Skeleta un muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta un muskuļu sāpes ^e	Muskuļu spazmas	Osteoporoze	Samazināts kaulu blīvums Reimatoīdā artrīta saasinājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Hematūrija	Proteinūrija	Glomerulonefrīts Urīna sastāvaizmaiņas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ^a Ģīšanās iekaisums ^a Drudzis	Sāpes krūškurvī ^a Sāpes ^a Astēnija ^a Savārgums ^e Perifēra tūska ^e	Reakcija injekcijas vietā	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Transfūzijas reakcijas ^e		

^a Skatīt c sadaļu ("Izvēlētu blakusparādību apraksts").

^b Ir saņemti ziņojumi par GvHD un letāliem gadījumiem pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt c sadaļu).

^c Tostarp sāpes kaulos, sāpes mugurā, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūšu kurvī, sāpes sprandā.

^d Gadījumi tika novēroti zāļu pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kam bija veikta kaulu smadzeņu

transplantācija vai PBPC mobilizācija.

- ° Nevēlamās blakusparādības, kas tika biežāk novērotas pacientiem filgrastīma grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā un kas saistītas ar pamatā esošā ļaundabīgā audzēja vai citotoksiskās ķīmijterapijas sekām.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, izsitumus, nātreni, angioedēmu, elpas trūkumu un pazeminātu spiedienu pacientiem, kas uzsākuši vai turpina saņemt filgrastīmu. Kopumā ziņojumi bija biežāk pēc zāļu intravenozas ievadīšanas. Dažos gadījumos simptomi ir atkārtējušies, uzsākot atkārtoti lietot zāles, kas liek domāt par cēloņsakarību. Filgrastīma lietošanu vajadzētu pilnībā pārtraukt pacientiem, kuriem ir smagas alerģiskas reakcijas.

Pulmonālās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par pulmonālām blakusparādībām, ieskaitot intersticiālu plaušu slimību, plaušu tūsku un plaušu infiltrātus, kā rezultātā dažos gadījumos radusies elpošanas mazspēja un akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Pacientiem pēc filgrastīma ievadīšanas tika novērota splenomegālija un liesas plīsums. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kapilāru caurlaidības sindroms

Ziņots par kapilāru caurlaidības sindroma gadījumiem, lietojot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru. Tie parasti radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi, lietojot vairākas ķīmijterapijas zāles, vai kuriem tika veikta aferēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas vaskulīts

Tika ziņots par ādas vaskulītu ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kas saņem filgrastīmu, nav zināms. Lietojot filgrastīmu ilgstoši, ziņots par ādas vaskulītu 2% SHN pacientu.

Leikocitoze

Pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes leikocitozi (leikocīti $> 50 \times 10^9/L$) konstatēja 41% veselu donoru un pārejošu trombocitopēniju (trombocīti $< 100 \times 10^9/L$) 35% donoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Svīta sindroms

Tika ziņots par Svīta sindroma (Sweet's syndrome) (akūta febrila neitrofila dermatoze) rašanos pacientiem, kas ārstēti ar filgrastīmu.

Pseudopodagra (pirofosfātu hondrocalcinoze)

Ir saņemti ziņojumi par pseudopodagru (pirofosfātu hondrocalcinozi) vēža pacientiem, kuri ārstēti ar filgrastīmu.

GvHD

Ir saņemti ziņojumi par GvHD un letāliem gadījumiem pacientiem, kas saņem G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīnisko pētījumu dati pediatriskiem pacientiem rāda, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīga, kas liecina, ka filgrastīma farmakokinētikā nav ar vecumu saistītu atšķirību. Vienīgā blakusparādība, par kuru pastāvīgi ziņots, bija skeleta-muskuļu sāpes, kas neatšķiras no pieaugušo populācijas. Nav pietiekamu datu, lai sīkāk novērtētu filgrastīma izmantošanu pediatrijā.

Citas īpašas pacientu grupas

Lietošana geriatriskiem pacientiem

Kopumā nav novērotas drošuma un efektivitātes atšķirības par 65 gadiem vecākiem pacientiem salīdzinājumā ar jaunākiem pieaugušajiem (> 18 gadu vecumā), kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, un klīniskajā pieredzē nav konstatētas atšķirības atbildes reakcijā starp gados vecākiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Nav pietiekamu datu, lai novērtētu filgrastīma lietošanu geriatriskiem pacientiem citu apstiprināto filgrastīma indikāciju gadījumā.

Pediatriskie SHN pacienti

Pediatriskiem pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kurus ilgstoši ārstē ar filgrastīmu, ziņots par samazināta kaulu blīvuma un osteoporozes gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Filgrastīma pārdozēšanas iedarbība nav noskaidrota. Pārtraucot filgrastīma terapiju, cirkulējošo neitrofilo leukocītu skaits 1-2 dienu laikā parasti samazinās par 50%, bet pēc tam 1–7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulētājfaktori; ATĶ kods: L03AA02.

Zefylti ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leukocītu sintēzi un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Filgrastīms, kura sastāvā ir r-metHuG-CSF (filgrastīms), ievērojami palielina neitrofilo leukocītu skaitu perifēriskajās asinīs 24 stundu laikā, nedaudz palielinot arī monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar SHN filgrastīms var izraisīt arī cirkulējošo eozinofilo un bazofilo leukocītu skaita nelielu pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem pirms ārstēšanas var būt eozinofilija vai bazofilija. Ieteicamo devu robežās neitrofilo leukocītu skaita pieaugums ir atkarīgs no devas. Hemotakses un fagocitozes funkcijas testos filgrastīma lietošanas

ietekmē radušies neitrofilie leukocīti uzrādīja normāli vai uzlabotu funkciju. Pēc filgrastīma terapijas pārtraukšanas cirkulējošo leukocītu skaits 1-2 dienu laikā samazinās par 50%, un pēc tam 1-7 dienu laikā tas atgriežas normas robežās.

Filgrastīma lietošana pacientiem, kuriem veic citotoksisku ķīmijterapiju, būtiski samazina neitropēnijas un febrilas neitropēnijas biežumu, smaguma pakāpi un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastīmu būtiski samazina febrilas neitropēnijas ilgumu, antibiotiku lietošanu un hospitalizāciju pēc ķīmijterapijas sākšanas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža biežuma un dokumentēto infekciju biežuma samazināšanās nav konstatēta. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kuriem tika veikta mieloablatīva terapija, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastīma monoterapija vai tā lietošana pēc ķīmijterapijas mobilizē perifērisko asiņu priekštečšūnas. Šādas autologas PBPC var iegūt un infūzijas ceļā ievadīt pēc lielām citotoksiskas terapijas devām, aizstājot vai papildinot kaulu smadzeņu transplantāciju. PBPC ievadīšana infūzijas ceļā paātrina asinsrades atjaunošanos, tā mazinot ar asiņošanu saistītu komplikāciju riska ilgumu un nepieciešamību pēc trombocītu pārliešanas.

Ar filgrastīmu mobilizētu alogēnu PBPC recipientiem novēroja ievērojami straujāku hematoloģisku atveseļošanos, kā rezultātā būtiski saīsinājās laiks, kādā bez atbalsta atjaunojās trombocītu funkcija, salīdzinot ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par GCSF lietošanu pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas akūtas leikozes pacientiem liecina par paaugstinātu GvHD risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (treatment related mortality – TRM) un mirstību pacientiem, kuri saņēmuši GCSF. Citā retrospektīvā starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mieloleikozes pacientiem netika konstatēta ietekme uz GvHD, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantāciju pētījumu metaanalīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma-kontroles pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas GvHD vai ar ārstēšanu saistītas agrīnas mirstības risku.

3. tabula. GvHD un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc GCSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas

GvHD un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc GCSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas					
Publikācija	Pētījuma periods	N	Akūta II-IV pakāpes GvHD	Hroniska GVHD	TRM
Metaanalīze (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalīzē tika ietverti kaulu smadzeņu transplantācijas pētījumi šajā periodā; dažos pētījumos tika izmantots GM-CSF (granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors)

^bAnalīzē tika ietverti pacienti, kuri šajā periodā saņēma kaulu smadzeņu transplantātu

Filgrastīma lietošana veseliem donoriem PBPC mobilizācijas nolūkā pirms alogēnas PBPC transplantācijas

Veseliem donoriem, lietojot subkutānu devu 10 µg/kg/dienā 4–5 secīgas dienas, ļauj iegūt $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas pēc divām leikoferēzes procedūrām.

Filgrastīma lietošana pacientiem (bērniem vai pieaugušajiem) ar smagu hronisku neitropēniju (smagu iedzimtu (ciklisku vai idiopātisku) neitropēniju) uz ilgāku laiku palielina absolūto neitrofilo leikocītu skaitu perifēriskajās asinīs un samazina infekciju un ar to saistīto traucējumu biežumu.

Filgrastīma lietošana ar HIV inficētiem pacientiem saglabā normālu neitrofilo leikocītu skaitu, kas ļauj ievērot pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvu līdzekļu lietošanas shēmu. Nav pierādījumu, ka ar HIV inficētiem pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, pastiprinātos HIV replicēšanās.

Tāpat kā citiem asinsrades augšanas faktoriem, G-CSF *in vitro* ir pierādīta spēja stimulēt cilvēka endotēlija šūnas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Gan pēc subkutānas, gan intravenozas lietošanas filgrastīma klīrenss atbilst pirmās pakāpes farmakokinētikai. Filgrastīma eliminācijas pusperiods serumā ir aptuveni 3,5 stundas, un tā klīrenss ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta filgrastīma infūzija 28 dienu garumā pacientiem, kuriatveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, neradīja zāļu uzkrāšanos un tai pielīdzināmu eliminācijas pusperiodu. Pastāv pozitīva lineāra sakarība starp filgrastīma devu un koncentrāciju serumā, neatkarīgi no tā, vai to ievada intravenozi, vai subkutāni. Pēc ieteicamās devas subkutānas lietošanas koncentrācija serumā virs 10 ng/ml saglabājās 8–16 stundas. Izklīdes tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Filgrastīms tika pētīts līdz 1 gadu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas atklāja uz paredzamo farmakoloģisko darbību attiecināmas izmaiņas, ieskaitot leikocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāro granulopoēzi un liesas palielināšanos. Visas šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Filgrastīma ietekme uz prenatālo attīstību pētīta žurkām un trušiem. Intravenoza (80 µg/kg dienā) filgrastīma ievadīšana trušiem organoģenēzes periodā bija toksiska mātītēm un palielināja spontāno abortu, pēcimplantācijas augļa zaudējumu gadījumu skaitu, un tika novērots samazināts vidējais dzīvā metiena lielums un augļa masa.

Pamatojoties uz ziņotajiem datiem par citām filgrastīmu saturošām zālēm, kas līdzīgas atsauces zālēm, tika novērotas salīdzināmas atrades un palielināts augļa anomāliju daudzums, lietojot 100 µg/kg dienā, kas ir mātītei toksiska deva un atbilst apmēram 50-90 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu 5 µg/kg/dienā. Devu līmenis, kurā nevēlamās embrija-augļa toksicitātes izpausmes netika novērotas, šajā pētījumā bija 10 µg/kg dienā, kas atbilda apmēram 3–5 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai par to, kas novērota ar klīniskām devām ārstētiem pacientiem.

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 575 µg/kg/dienā, mātītes vai augļa toksicitāte netika novērota. Žurku pēcnācējiem, kuriem filgrastīms tika ievadīts perinatālā un laktācijas laikā, bija novēlota ārējā diferenciācija un aizkavēta augšana (≥ 20 µg/kg dienā), kā arī nedaudz samazināts dzīvildzes rādītājs (100 µg/kg dienā).

Filgrastīmam netika novērota ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs acetāts
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām
Slāpekļa gāze

6.2. Nesaderība

Zefylti nedrīkst atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls un plastmasa, ja vien tas nav atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Ir pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, uzglabājot 2 °C–8 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un parasti uzglabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Derīguma termiņa laikā un ambulatorai lietošanai pacients zāles var izņemt no ledusskapja un uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu laika periodu līdz 72 stundām. Pēc šī perioda beigām zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, tās ir jālikvidē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I.klases stikla pilnšļirce ar pastāvīgi piestiprinātu nerūsējošā tērauda adatu ar uzdrukātām iedaļām no 0,1 ml līdz 1 ml (lielās iedaļas ar 0,1 ml soli un mazās iedaļas ar 0,025 ml soli līdz 1 ml).

Katra pilnšļirce satur 0,5 ml šķīduma.

Zefylti ir pieejams pakās, kas satur 1 pilnšļirci un 5 pilnšļirces, ar adatas aizsargu vai bez tā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Lietot drīkst vienīgi dzidru šķīdumu bez redzamām daļiņām.

Zefylti sastāvā nav konservantu. Ņemot vērā mikrobioloģiskā piesārņojuma iespējamo risku, Zefylti pilnšļirces paredzētas vienreizējai lietošanai.

Atšķaidīšana pirms ievadīšanas (izvēles opcija)

Ja nepieciešams, Zefylti var izšķīdināt 5 % glikozes šķīdumā.

Nav ieteicams atšķaidīt līdz gala koncentrācijai, kas ir mazāka par 0,2 MV (2 µg/ml).

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai zem 1,5 MV (15 µg/ml), jāpievieno cilvēka seruma albumīns (HSA) ar gala koncentrāciju 2 mg/ml.

Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MV (300 µg), tas jāievada kopā ar 0,2 ml 20 % (200 mg/ml) cilvēka albumīna šķīduma Ph. Eur.

Ja Zefylti ir atšķaidīts ar 5 % glikozes šķīdumu, tas ir saderīgs ar stiklu un polipropilēnu.

Pilnšļirces lietošana ar adatas drošības aizsargu

Adatas aizsargs nosedz adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces normālu darbību. Lēnām un vienmērīgi nospiediet virzuli, līdz ir ievadīta visa deva un virzuli vairs nav iespējams nospiegt. Turot virzuli nospiegtu, izvelciet šļirci no pacienta injekcijas vietas. Adatas drošības aizsargs nosegs adatu, kad tiks atlaists virzulis.

Pilnšļirces lietošana bez adatas drošības aizsarga

Pilnšļirce bez adatas aizsarga ir jālieto ārsta uzraudzībā.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 12 February 2025

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilancesvai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zefylti 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 30 MV filgrastīma (0,6 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija acetāts, polisorbāts 80 (E433), sorbīts (E420), slāpekļa gāze un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām

1 pilnšļirce ar adatas aizsargu
5 pilnšļirces ar adatas aizsargu
1 pilnšļirce bez adatas aizsarga
5 pilnšļirces bez adatas aizsarga

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Nekratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu. Nesasaldēt.
Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zefylti 30 MV /0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILNŠĻIRCE AR ADATAS AIZSARGU

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zefylti 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim
s.c. vai i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zefylti 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 48 MV filgrastīma (0,96 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija acetāts, polisorbāts 80 (E433), sorbīts (E420), slāpekļa gāze un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām

1 pilnšļirce ar adatas aizsargu 5 pilnšļirces ar adatas aizsargu

1 pilnšļirce bez adatas aizsarga

5 pilnšļirce bez adatas aizsargu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Subkutānai vai intravenozai lietošanai.

Nekratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zefylti 48 MV/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILNŠĻIRCE AR ADATAS AIZSARGU

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zefylti 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim
s.c. vai i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zefylti 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē

Zefylti 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē
filgrastim

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zefylti un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zefylti lietošanas
3. Kā lietot Zefylti
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zefylti
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zefylti un kādam nolūkam to lieto

Zefylti ir balto asins šūnu augšanas faktors (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) un pieder zāļu grupai, ko sauc par citokīniem. Augšanas faktori ir olbaltumvielas, kas organismā veidojas dabīgā ceļā, tomēr tās var arī izgatavot, izmantojot biotehnoloģijas, lai lietotu kā zāles. Zefylti darbojas, stimulējot kaulu smadzenes ražot vairāk balto asins šūnu.

Vairāku iemeslu dēļ var samazināties balto asins šūnu skaits (neitropēnija), mazinot Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām. Zefylti stimulē kaulu smadzenes ātrāk ražot jaunas baltās šūnas.

Zefylti var lietot:

- pēc ķīmijterapijas, lai palielinātu balto asins šūnu skaitu un novērstu infekcijas rašanos;
- pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, lai palielinātu balto asins šūnu skaitu un novērstu infekcijas rašanos;
- pirms ķīmijterapijas ar lielām devām, lai stimulētu kaulu smadzenes ražot vairāk cilmes šūnu, kuras var savākt un pēc terapijas beigām atkal Jums ievadīt. Tās paņem gan no Jums, gan no donora. Cilmes šūnas pēc tam nonāk atpakaļ kaulu smadzenēs un veicina asins šūnu veidošanos;
- balto asins šūnu skaita palielināšanai, ja Jūs ciešat no smagas hroniskas neitropēnijas, lai palīdzētu izsargāties no infekcijām;
- pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu infekcijas rašanās risku.

2. Kas jums jāzina pirms Zefylti lietošanas

Nelietojiet Zefylti šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret filgrastīmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zefylti lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- sirpjveida šūnu anēmija;
- osteoporoze (kaulu slimība).

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Zefylti laikā Jums:

- pēkšņi rodas alerģijas simptomi, piemēram, izsitumi, nieze vai nātrene, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, aizdusa, sēkšana vai apgrūtināta elpošana – tie var būt smagu alerģisku reakciju simptomi (paaugstināta jutība);
- rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs ievērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti (glomerulonefrīts);
- ir sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē, kreisajā paribē vai kreisā pleca galā (tie var būt liesas palielināšanās (splenomegālijas) vai iespējama liesas plīsuma simptomi);
- ja pamanāt neierastu asiņošanu vai zilumu veidošanos (tie var liecināt par trombocītu skaita samazināšanos asinīs (trombocitopēnija) un pavājinātu asins recēšanas spēju).

ir aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; par to retos gadījumos ir ziņots vēža pacientiem un veseliem donoriem. Simptomi var būt drudzis, vēdera sāpes, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

Atbildes reakcijas zudums pret filgrastīmu

Ja Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespēja saglabāt atbildes reakciju pret filgrastīma ārstēšanu, ārsts izmeklēs cēloņus, tai skaitā - vai nav radušās antivielas, kas neitralizē filgrastīma aktivitāti.

Ārsts var vēlēties Jūs rūpīgāk novērot, skatīt lietošanas instrukcijas 4. punktu.

Ja esat pacients ar smagu hronisku neitropēniju, pastāv asins vēža (leikoze, mielodisplastiskais sindroms (MDS)) rašanās risks. Jums ir jākonsultējas ar ārstu par asins vēža rašanās risku, kā arī par to, kādas pārbaudes Jums ir jāveic. Ja Jums rodas vai var rasties asins vēzis, Jūs nedrīkstat lietot Zefylti, ja vien Jūsu ārsts nav noteicis citādi.

Ja esat cilmes šūnu donors, Jūsu vecumam jābūt robežās no 16 līdz 60 gadiem.

Īpaša piesardzība, lietojot citas zāles, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos

Zefylti pieder zāļu grupai, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos. Veselības aprūpesspeciālistam vienmēr precīzi jāpieraksta, kādas zāles Jūs lietojat.

Citas zāles un Zefylti

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Zefylti nav pārbaudīts grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti.

Zefylti lietošana netiek ieteikta grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam:

- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība;
- plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Zefylti lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, lūdzu, paziņojiet par to ārstam. Ja vien Jūsu ārsts nav teicis citādi, Zefylti lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zefylti maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt reiboni. Pēc šo zāļu lietošanas un pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas ieteicams nogaidīt un pavērot, kā Jūs jūtaties.

Zefylti satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Zefylti satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,02 mg polisorbāta 80 katrā pilnšļircē. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Ja Jums ir kādas zināmas alerģijas, pasakiet to ārstam.

Zefylti satur sorbītu (E420)

Šīs zāles satur 50 mg sorbīta(E420) katrā mL.

Sorbīts (E420) ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkst lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Pirms saņemat šīs zāles, Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesība vai Jūsu bērns vairs nevar lietot saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai citas nepatīkamas sajūtas kā vēdera pūšanos, kuņģa spazmas vai caureju.

3. Kā lietot Zefylti

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Kā un cik daudz Zefylti man jāievada?

Zefylti parasti ievada katru dienu, veicot injekciju audos tieši zem ādas (subkutāna injekcija). Tovar arī ievadīt katru dienu, veicot lēnu injekciju vēnā (intravenoza infūzija). Parastā deva var mainīties atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Zefylti Jums ir jāievada.

Pacienti, kam veic kaulu smadzeņu transplantāciju pēc ķīmijterapijas:

Pirmo Zefylti devu Jūs parasti saņemsiet vismaz 24 stundu laikā pēc ķīmijterapijas un vismaz 24 stundu laikā pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Jūs vai cilvēkus, kas Jūs aprūpē, apmācīs, kā veikt subkutānas injekcijas, lai Jūs varētu turpināt ārstēšanos mājās. Tomēr Jums nevajadzētu mēģināt veikt injekciju, pirms veselības aprūpes speciālists

ir Jūs pienācīgi apmācījis.

Cik ilgi būs jālieto Zefylti?

Zefylti būs jālieto tikmēr, kamēr normalizēsies balto asins šūnu skaits. Tiks veiktas regulāras asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu Jūsu organismā. Ārsts pateiks, cik ilgi Jums jālieto Zefylti.

Lietošana bērniem

Zefylti lieto, lai ārstētu bērnus, kas saņem ķīmijterapiju vai kam ir izteikti samazināts balto asins šūnu skaits asinīs (neitropēnija). Bērniem, kas saņem ķīmijterapiju, jālieto tādas pašas devas, kādas tiek lietotas pieaugušajiem.

Ja esat lietojis Zefylti vairāk nekā noteikts

Nepalieliniet ārsta noteikto devu. Ja esat lietojis Zefylti vairāk nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Zefylti

Ja esat aizmirsis veikt injekciju vai injicējis pārāk mazu devu, sazinieties ar savu ārstu, cik ātri vien iespējams. Neievadiet dubultu devu, lai aizstātu izlaisto devu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārstēšanas laikā nekavējoties **informējiet ārstu:**

- ja Jums rodas alerģiska reakcija, tostarp vājums, asinsspiediena pazemināšanās, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums (anafilakse), izsitumi uz ādas, niezoši izsitumi (nātrene), sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma) un elpas trūkums (aizdusa);
- ja Jums rodas klepus, drudzis un elpas trūkums (aizdusa), jo šie simptomi var liecināt par akūtu respiratorā distresa sindromu (Acute Respiratory Distress Syndrome–ARDS);
- ja Jums rodas nieru bojājums (glomerulonefrīts). Pacientiem, kas lietoja filagrasīmu, ir novēroti nieru bojājumi. Ja Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, ir asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns vai ievērojāt, ka urinējat mazāk nekā parasti, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jums ir kāda no šādām blakusparādībām vai to kombinācija:

- tūska vai pietūkums, kas var būt saistīts ar retāku urinēšanu, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums un pilnuma sajūta, un vispārēja noguruma sajūta. Šie simptomi parasti attīstās ātri.

Tie var būt simptomi stāvoklim, ko sauc par “kapilāru caurlaidības sindromu”, kas organismā izraisa asiņu noplūdi no mazajiem asinsvadiem, un kura gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

- ja novērojat kādu no šiem simptomiem vai to kombināciju:
 - drudzis vai drebuļi, saššanas sajūta, paātrināta sirdsdarbība, apjukums vai dezorientācija, elpas trūkums, spēcīgas sāpes vai diskomforts un vēsa vai mitra āda.

Tie var būt simptomi stāvoklim, ko dēvē par “sepsi” (saukta arī par “asins saindēšanos”), smaga visa organisma iekaisuma reakcija, kas var būt dzīvībai bīstama un kuras gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

- ja Jums rodas sāpes vēdera augšdaļā, kreisajā pusē, kreisajā parībā vai pleca galā, jo šie simptomi var liecināt par liesas darbības traucējumiem (palielināta liesa (splenomegālija) vai liesas plīsums);
- ja Jums tiek ārstēta smaga hroniska neitropēnija un pamanāt asiņu piejaukumu urīnā (hematūrija). Ja Jums rodas šī blakusparādība vai urīnā tiek konstatētas olbaltumvielas

(proteinūrija), Jūsu ārsts var regulāri likt veikt urīna analīzes.

Bieža filgrastīma izraisīta nevēlamā blakusparādība ir sāpes muskuļos vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), kuras var atvieglot, lietojot parastās pretsāpju zāles (analgētiskos līdzekļus). Pacientiem, kam veic cilmes šūnu vai kaulu smadzeņu transplantāciju, var rasties transplantāta reakcija pret saimnieku (*graft versus host disease* – GvHD) – tā ir donora šūnu reakcija pret pacientu, kurš saņem transplantātu. Pazīmes un simptomi ir izsitumi uz plaukstām vai pēdām un čūlas un sāpīgums mutē, zarnās, aknās, uz ādas vai acīs, plaušās, vagīnā un locītavās.

Veseliem cilmes šūnu donoriem var novērot balto asins šūnu skaita palielināšanos (leikocitoze) un trombocītu skaita samazināšanos, kas samazina asiņu recēšanas spēju (trombocitopēnija), - to uzraudzīs ārsts.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- trombocītu skaita samazināšanās, kas mazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- galvassāpes;
- caureja;
- vemšana;
- slikta dūša;
- neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki (alopēcija);
- nogurums;
- gremošanas trakta (no mutes līdz anālajai atverei) gļotādas pietūkums un sāpīgums (gļotādas iekaisums);
- drudzis (pireksija).

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- samazināta jutība, īpaši ādas (hipoestēzija);
- plaukstu vai kāju tirpšana vai nejutīgums (parestēzija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- asiņu atkrēpošana (hemoptīze);
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālās sāpes);
- asiņošana no deguna (epistakse);
- aizcietējums;
- sāpes mutē;
- palielinātas aknas (hepatomegālija);
- izsitumi;
- ādas apsārtumi (eritēma);
- muskuļu spazmas;
- sāpes urinējot (dizūrija);
- sāpes krūtīs;
- sāpes;
- vispārējs vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- plaukstu un pēdu pietūkums (perifērā tūska);

- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā;
- transfūziju reakcija.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- alerģiska reakcija (hipersensitivitāte);
- transplantēto kaula smadzeņu atgrūšana (transplantāta atgrūšanas slimība);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagra (hiperurikēmija) (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs);
- aknu bojājumi, ko izraisa mazo aknu asinsvadu nosprostošanās (vēnu okluzīvā slimība);
- plaušu darbības traucējumi, kas izraisa elpas trūkumu (elpošanas mazspēja);
- tūska un/vai šķidruma uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- patoloģiski plaušu rentgenoloģisko izmeklējumu rezultāti (infiltrāti plaušās);
- asiņošana plaušās (plaušu hemorāģija);
- nepietiekama skābekļa uzsūkšanās plaušās (hipoksija);
- izcelti izsitumi uz ādas (makulopapulāri izsitumi);
- slimība, kas izraisa kaulu blīvuma samazināšanos, padarot tos vājākus un trauslākus, kā rezultātā vieglāk var rasties lūzumi (osteoporoze);
- reakcija injekcijas vietā.

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- izteiktas sāpes kaulos, krūtīs, zarnās vai locītavās (sirpjveida šūnu anēmijas krīze);
- pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija);
- sāpes un pietūkums locītavās, kas līdzīgs podagrai (pseudopodagra);
- izmaiņas šķidruma līdzsvara regulācijā organismā, kā rezultātā var rasties tūska (šķidruma tilpuma traucējumi);
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);
- plūmju krāsas piepauzētas sāpīgas čūlas uz ekstremitātēm un dažreiz uz sejas un kakla
- vienlaikus ar drudzi (Svīta sindroms);
- reimatoīdā artrīta saasinājums;
- samazināts kaulu blīvums;
- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; skatīt 2. punktu.
- asins šūnu veidošanās ārpus kaulu smadzenēm (ekstramedulārā hematopoēze)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zefylti

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un pilnšļirces pēc “EXP:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai

pasargātu no gaismas.

Derīguma termiņa laikā un ambulatorai lietošanai zāles var izņemt no ledusskapja un uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu līdz 72 stundām. Pēc šī perioda beigām zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, tās ir jālikvidē.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai satur redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zefylti satur

- Zefylti 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām: katra pilnšļirce satur 30 miljonus vienību (MV), 300 µg filgrastīma 0,5 ml šķīduma (atbilst 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām: katra pilnšļirce satur 48 miljonus vienību (MV), 480 µg filgrastīma 0,5 ml šķīduma (atbilst 0,96 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs acetāts, sorbīts (E420), polisorbāts 80 (E433), slāpekļa gāze un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu "Zefylti satur sorbītu (E420), polisorbātu 80 (E433) un nātriju".

Zefylti ārējais izskats un iepakojums

Zefylti ir dzidrs, bezkrāsains vai nedaudz iedzeltens šķīdums injekcijām/infūzijām stikla pilnšļircē ar injekcijas adatu (nerūsējošs tērauds) ar adatas aizsargu un bez adatas drošības aizsarga.

Zefylti ir pieejams pakās, kas satur 1 pilnšļirci un 5 pilnšļirces (ar adatas aizsargu un bez adatas aizsarga). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta 09/2025

Citi informācijas avoti

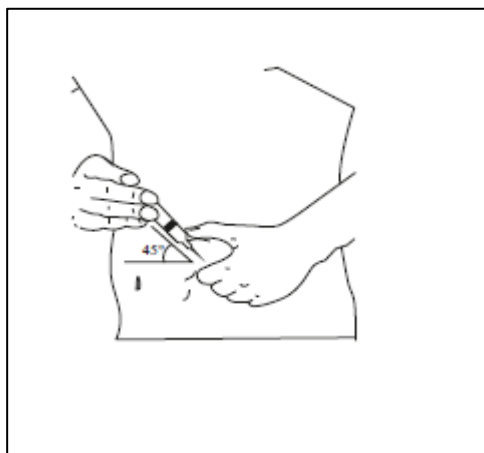
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev

Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Zefylti. **Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien Jūsu ārsts vai medicīnas māsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt.** Zefylti tiek piegādāts ar adatas drošības aizsargu, un ārsts vai māsa Jums parādīs, kā to lieto. Ja šaubāties par zāļu patstāvīgu injicēšanu vai ja Jums ir jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medicīnas mātai.

1. Nomazgājiet rokas.
2. Izņemiet šļirci no iepakojuma un noņemiet aizsarguzgali no injekcijas adatas. Šļircēm ir iespiesti gradācijas gredzeni, lai varētu ievadīt daļēju devu, ja nepieciešams. Katrs gradācijas gredzens atbilst tilpumam 0,025 ml. Ja ir nepieciešams ievadīt daļēju devu, pirms injekcijas izvadiet nevajadzīgo šķidrumu.
3. Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts pilnšļirces marķējumā ("EXP:"). Nelietojiet zāles, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena.
4. Pārbaudiet Zefylti izskatu. Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam šķidrumam. Ja šķidrums ir mainījis krāsu, tajā ir redzams duļķainums vai daļiņas, to nedrīkst lietot.
5. Ar spirta salveti notīriet ādu injekcijas vietā.
6. Izveidojiet ādas kroku, satverot ādu ar īkšķi un rādītājpirkstu.
7. Ar ātru, stingru darbību ievietojiet adatu ādas krokā.



8. Turot ādu saspiestu, lēni un vienmērīgi nospiediet virzuli, līdz ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nevar nospiegt. Neatļaidiet spiedienu uz virzuli.
9. Pēc šķidruma injicēšanas noņemiet šļirci no ādas, vienlaikus saglabājot spiedienu uz virzuli, un pēc tam atļaidiet ādu.
10. Atļaidiet spiedienu uz virzuļa. Adata drošības aizsargs ātri pārklās adatu.
11. Izmetiet neizmantoās zāles un atkritumus. Katru šļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Lietot drīkst vienīgi dzidru šķīdumu bez redzamām daļiņām. Pirms lietošanas apskatiet šļirci un lietojiet to tikai tad, ja tā ir vesela un nav redzamas plaisas vai jebkādas bojājuma pazīmes, adatas aizsargs ir neskarts un atrodas pareizā pozīcijā, un adata nav atklāta/salocīta.

Ja Zefylti nejauši pakļauts sala iedarbībai, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta.

Zefylti šļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Atšķaidīšana pirms ievadīšanas (izvēles opcija)

Ja vajadzīgs, Zefylti var atšķaidīt ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu. Zefylti nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu.

Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidījums ar gala koncentrāciju < 0,2 MV (2 µg/ml).

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai zem 1,5 MV (15 µg)/ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns (HSA) ar gala koncentrāciju 2 mg/ml.

Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MV (300 µg), tas jāievada kopā ar 0,2 ml 20 % (200 mg/ml) cilvēka albumīnu šķīduma Ph. Eur.

Ja filgrastīms ir atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu, tas ir saderīgs ar stiklu un polipropilēnu.

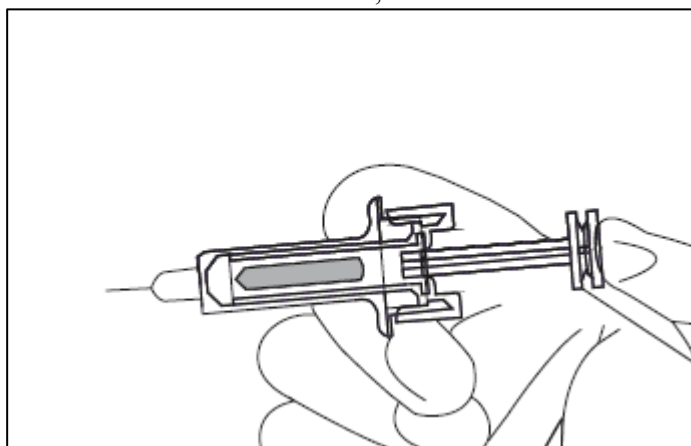
Pēc atšķaidīšanas: atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, glabājot 2°C – 8°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidījums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem, un tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Pilnšļirces lietošana ar UltraSafe pasīvo adatas drošības aizsargu

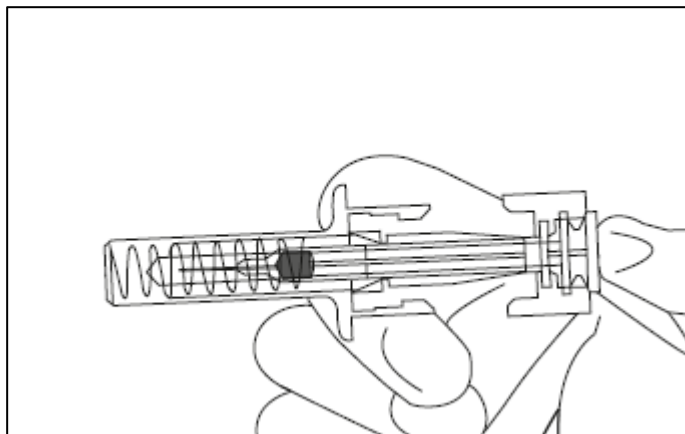
Pilnšļircei ir pievienots UltraSafe adatas aizsargs, lai pasargātu no sadursšanās ar adatu. Rīkojoties ar pilnšļirci, turiet rokas aiz adatas.

1. Veiciet injekciju, kā aprakstīts iepriekš.
2. Spiediet virzuli, turot aiz pirkstu balstiem, līdz ir ievadīta visa deva. Pasīvais adatas aizsargs.

NEAKTIVIZĒSIES, līdz nebūs ievadīta VISA deva.



3. Noņemiet šļirci no ādas, pēc tam atļaidiet virzuli un ļaujiet adatai virzīties uz augšu, līdz visa adata ir aizsargāta un nofiksējas vietā.



Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.