

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zefylti 30 MU/0,5 ml oplossing voor injectie / infusie in een voorgevulde spuit
Zefylti 48 MU/0,5 ml oplossing voor injectie / infusie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zefylti 30 MU/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit

Iedere ml oplossing bevat 60 miljoen eenheden (MU) (overeenkomend met 600 microgram [mcg]) filgrastim*.

Iedere voorgevulde spuit bevat 30 MU (overeenkomend met 300 mcg) filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 MU/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit

Iedere ml oplossing bevat 96 miljoen eenheden (MU) (overeenkomend met 960 microgram [mcg]) filgrastim*.

Iedere voorgevulde spuit bevat 48 MU (overeenkomend met 480 mcg) filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*Filgrastim (recombinant-methionyl humane granulocyt-kolonie stimulerende factor) wordt gemaakt in *Escherichia coli* cellen met behulp van recombinant DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect

Iedere ml oplossing bevat 0,04 mg polysorbaat 80 (E433) en 50 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze of lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zefylti is geïndiceerd voor de reductie van de duur van neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen) en voor de reductie van de duur van neutropenie bij patiënten die een myelo-ablatieve behandeling gevolgd door beenmergtransplantatie ondergaan bij wie rekening wordt gehouden met een verhoogd risico op een langdurige ernstige neutropenie.

De veiligheid en werkzaamheid van Zefylti zijn vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen die met cytotoxische chemotherapie worden behandeld.

Zefylyti is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC's).

Bij patiënten, kinderen of volwassenen, met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie met een absoluut aantal neutrofielen (*absolute neutrophil count*, ANC) van $\leq 0,5 \times 10^9/l$ en een verleden van ernstige of recidiverende infecties is langdurige toediening van Zefylyti geïndiceerd om het aantal neutrofielen te verhogen en de incidentie en duur van met infectie gepaard gaande gebeurtenissen te verminderen.

Zefylyti is geïndiceerd voor de behandeling van aanhoudende neutropenie (ANC kleiner of gelijk aan $1 \times 10^9/l$) bij patiënten met een HIV-infectie in een vergevorderd stadium om de kans op bacteriële infecties te verminderen wanneer andere opties om neutropenie te behandelen ongeschikt zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Filgrastimtherapie dient alleen te worden toegediend in samenwerking met een oncologisch instituut dat ervaring heeft met granulocyt-kolonie stimulerende factor (G-CSF)-behandelingen en hematologie, en dat de noodzakelijke diagnostische faciliteiten heeft. De mobilisatie- en aferesepcedures dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een oncologisch-hematologisch instituut met redelijke ervaring in dit veld en waar de monitoring van hematopoëtische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

Gangbare cytotoxische chemotherapie

Dosering

De aanbevolen dosis van filgrastim is 0,5 MU (5 mcg)/kg/dag. De eerste dosis filgrastim dient ten minste 24 uur na cytotoxische chemotherapie toegediend te worden. In gerandomiseerde klinische studies werd een subcutane dosis van 230 mcg/m²/dag (4 - 8,4 mcg/kg/dag) gebruikt.

Dagelijks doseren van filgrastim dient te worden voortgezet totdat het verwachte neutrofielnadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Na gangbare chemotherapie voor vaste tumoren, lymfomen en lymfatische leukemieën is de verwachting dat de duur van de behandeling, teneinde aan deze criteria te kunnen voldoen, maximaal 14 dagen zal zijn. Na inductie- en consolidatiebehandeling bij acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van de soort, de dosis en het toedieningsschema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, is een tijdelijke toename van het aantal neutrofielen een typische waarneming 1 à 2 dagen na aanvang van de behandeling met filgrastim. Echter, voor een aanhoudend therapeutisch effect dient de behandeling met filgrastim niet te worden onderbroken voordat het verwachte nadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen weer de normaalwaarde heeft bereikt. Voortijdig onderbreken van de behandeling met filgrastim, vóór het verwachte neutrofielnadir, wordt niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Filgrastim kan worden toegediend als een dagelijkse subcutane injectie of als een dagelijkse intraveneuze infusie verdund in een 5%-glucose-oplossing met een infusietijd van 30 minuten (zie rubriek 6.6). In de meeste gevallen wordt de voorkeur gegeven aan de subcutane toediening. Er zijn enkele aanwijzingen gebaseerd op een studie met eenmalige toediening dat de werkingsduur korter kan zijn na intraveneuze toediening. De klinische relevantie van dit resultaat met betrekking tot de toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische toestand.

Patiënten behandeld met myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis van filgrastim is 1 MU (10 mcg)/kg/dag.

De eerste dosis Zefyalti dient ten minste 24 uur na cytotoxische chemotherapie worden toegediend en ten minste 24 uur na beenmerginfusie.

Wanneer het neutrofielnadir is gepasseerd, dient de dagelijkse dosis filgrastim te worden getitreerd in functie van de neutrofielrespons, als volgt:

Tabel 1: Dagelijkse dosis filgrastim in functie van het effect op het aantal neutrofielen

Aantal neutrofielen	Zefyalti dosisaanpassing
> $1 \times 10^9/l$ gedurende 3 opeenvolgende dagen	Reduceer tot 0,5 MU (5 mcg)/kg/dag
Vervolgens, indien ANC > $1 \times 10^9/l$ blijft gedurende 3 of meer daarop volgende dagen	Onderbreek filgrastim
Indien ANC daalt tot < $1 \times 10^9/l$ gedurende de behandelingsperiode, dient de dosis Zefyalti weer verhoogd te worden volgens de stappen hierboven.	
ANC = absoluut aantal neutrofielen (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)	

Wijze van toediening

Filgrastim kan worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Zefyalti dient verdund te worden in 20 ml 5%-glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

Voor de mobilisatie van PBPC's bij patiënten die een myelosuppressieve of myelo-ablatieve behandeling ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe PBPC's

Dosering

De aanbevolen dosis van filgrastim alleen voor PBPC-mobilisatie is 1 MU (10 mcg)/kg/dag gedurende 5-7 opeenvolgende dagen. Tijdstip van leukaferese: een of twee leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen bijkomende leukafereses nodig zijn. Dosering met filgrastim dient te worden gehandhaafd tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie is 0,5 MU (5 mcg)/kg/dag, te beginnen op de eerste dag na het beëindigen van de chemotherapie totdat het verwachte neutrofielnadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van < $0,5 \times 10^9/l$ tot > $5 \times 10^9/l$. Voor patiënten die geen uitgebreide chemotherapie hebben ondergaan, is één leukaferese vaak voldoende. Onder andere omstandigheden worden extra leukafereses aanbevolen.

Wijze van toediening

Filgrastim als monotherapie voor PBPC-mobilisatie:

Filgrastim mag toegediend worden door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of door middel van een subcutane injectie. Voor infusies dient filgrastim verdund te worden in 20 ml 5%-glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

Filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie:

Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

Voor de mobilisatie van PBPC's bij normale donoren voorafgaand aan transplantatie van allogene PBPC's

Dosering

Voor PBPC-mobilisatie bij normale donoren dient filgrastim te worden toegediend in een dosis van 1 MU (10 mcg)/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen. Leukaferese dient te worden gestart op dag 5 en indien nodig te worden voortgezet tot en met dag 6 om 4×10^6 CD34⁺ cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

Wijze van toediening

Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie te worden toegediend.

Patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Dosering

Congenitale neutropenie: de aanbevolen aanvangsdosis is 1,2 MU (12 mcg)/kg/dag, als enkelvoudige dosis of verdeeld over de dag.

Idiopathische of cyclische neutropenie: de aanbevolen aanvangsdosis is 0,5 MU (5 mcg)/kg/dag, als enkelvoudige dosis of verdeeld over de dag.

Dosisaanpassing: filgrastim dient dagelijks te worden toegediend door middel van een subcutane injectie totdat het aantal neutrofielen $1,5 \times 10^9/l$ bereikt en boven dit niveau gehandhaafd kan blijven. Zodra dit effect is verkregen dient de minimale effectieve dosis, waarmee dit niveau kan worden gehandhaafd, te worden bepaald. Een dagelijkse toediening gedurende lange tijd is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na één of twee weken behandeling mag de aanvangsdosis worden verdubbeld of gehalveerd afhankelijk van het effect bij de patiënt. Vervolgens kan de dosis iedere 1 tot 2 weken individueel worden aangepast, teneinde het gemiddelde aantal neutrofielen tussen $1,5 \times 10^9/l$ en $10 \times 10^9/l$ te handhaven. Een snellere dosisverhoging kan worden overwogen bij patiënten met ernstige infecties. In klinische studies had 97% van de patiënten die een reactie gaven een volledige respons bij doses van ≤ 24 mcg/kg/dag. De veiligheid op lange termijn van filgrastim toediening van meer dan 24 mcg/kg/dag bij patiënten met SCN is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Congenitale, idiopathische of cyclische neutropenie: filgrastim dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Patiënten met een HIV-infectie

Dosering

Ter correctie van een neutropenie:

De aanbevolen aanvangsdosis van filgrastim is 0,1 MU (1 mcg)/kg/dag met titratie tot een maximum van 0,4 MU (4 mcg)/kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ($ANC > 2 \times 10^9/l$). In klinische studies reageerde meer dan 90% van de patiënten op deze dosis met een correctie van de neutropenie, na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

In een klein aantal patiënten (< 10%) waren doses tot 1 MU (10 mcg)/kg/dag noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen:

Nadat correctie van neutropenie is bereikt, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. De initiële dosisaanpassing naar een dosis om de dag van 30 MU (300 mcg)/dag wordt aanbevolen. Verdere dosisaanpassingen kunnen

noodzakelijk zijn op basis van de ANC van de patiënt om het aantal neutrofielen $> 2 \times 10^9/l$ te handhaven. In klinische studies was toediening van 30 MU (300 mcg)/dag gedurende 1 tot 7 dagen per week noodzakelijk om een ANC $> 2 \times 10^9/l$ te handhaven, met een mediane toedieningsfrequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om een ANC $> 2 \times 10^9/l$ te handhaven.

Wijze van toediening

Ter correctie van neutropenie of ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen: filgrastim dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Ouderen

In klinische studies met filgrastim werd een klein aantal oudere patiënten geïnccludeerd, maar er zijn geen speciale studies uitgevoerd in deze groep en daarom kunnen geen specifieke doseringsadviezen worden gegeven.

Nierfunctiestoornissen

Uit studies met filgrastim bij patiënten met een ernstige verminderde lever- of nierfunctie blijkt dat het farmacokinetische en farmacodynamische profiel hetzelfde is als bij normale personen. Aanpassing van de dosis is niet vereist in deze omstandigheden.

Gebruik in de pediatrie bij ernstige SCN en kanker

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN-onderzoeksprogramma was jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid van de behandeling was duidelijk voor deze leeftijdsgroep, die vooral bestond uit patiënten met congenitale neutropenie. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor de kinderen behandeld voor SCN.

Gegevens uit klinische studies met kinderen wijzen erop dat de veiligheid en de werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen.

De doseringsadviezen bij kinderen zijn dezelfde als die bij volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie krijgen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor alle indicaties

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, is gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met filgrastim. Staak behandeling met filgrastim permanent bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien filgrastim niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor filgrastim of pegfilgrastim.

Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen, in het bijzonder interstitiële longziekte, gerapporteerd. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoest, koorts en dyspneu, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). De toediening van filgrastim dient te worden gestaakt en een passende behandeling dient te worden gegeven.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis is gerapporteerd bij patiënten die filgrastim en pegfilgrastim kregen toegediend. In het algemeen verdwenen gevallen van glomerulonefritis na verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met filgrastim en pegfilgrastim. Urineonderzoek wordt aanbevolen.

Capillairleksyndroom

Het capillairleksyndroom, dat levensbedreigend kan zijn als behandeling wordt uitgesteld, is gerapporteerd na toediening van kolonie stimulerende factor en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en bloedindikking.

Patiënten die symptomen van het capillairleksyndroom ontwikkelen, dienen nauwgezet gevolgd te worden en standaard symptomatische behandeling te ontvangen, wat een behoefte aan intensieve zorg zou kunnen betekenen (zie rubriek 4.8).

Splenomegalie en miltruptuur

Algemeen asymptomatische gevallen van splenomegalie en gevallen van miltruptuur zijn gemeld na toediening van filgrastim aan patiënten en gezonde donoren. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet gecontroleerd te worden (bv. door klinisch onderzoek, echo). De diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn linksboven in de buik of pijn ter hoogte van de punt van de schouder rapporteren.

Dosisverlagingen van filgrastim bleken de progressie van miltvergroting te vertragen of te stoppen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie en bij 3% van de patiënten was een splenectomie noodzakelijk.

Groei van maligne cellen

Granulocyt-kolonie stimulerende factor kan *in vitro* de groei bevorderen van myeloïde cellen en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* ook worden waargenomen bij enkele niet-myeloïde cellen.

Myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim toediening bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myelogene leukemie zijn niet vastgesteld. Filgrastim is niet geïndiceerd voor gebruik bij deze aandoeningen. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven om de diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.

Acute myeloïde leukemie

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van filgrastim bij patiënten met secundaire AML aangezien er beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens bekend zijn. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim toegediend bij *de novo* AML-patiënten met een leeftijd < 55 jaar met goede cytogenese (t(8;21), t(15;17) en inv(16)) zijn niet vastgesteld.

Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten die filgrastim gebruiken. Het aantal bloedplaatjes dient nauwlettend te worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Tijdelijke stopzetting of dosisverlaging van filgrastim dient te worden overwogen bij

patiënten met ernstige chronische neutropenie die een trombocytopenie ontwikkelen (aantal bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen (wittebloedceltelling – WBC) van $100 \times 10^9/l$ of hoger zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die filgrastim kregen in doses boven de 0,3 MU/kg/dag (3 mcg/kg/dag). Er zijn geen bijwerkingen gemeld die direct zijn toe te schrijven aan deze mate van leukocytose. Gezien de potentiële risico's die gepaard gaan met ernstige leukocytose, moet echter gedurende de behandeling met filgrastim regelmatig het aantal witte bloedcellen worden bepaald. Als het aantal witte bloedcellen na de verwachte nadir hoger wordt dan $50 \times 10^9/l$, moet de toediening van filgrastim onmiddellijk worden gestopt. Bij toediening voor de mobilisatie van PBPC's, moet filgrastim echter pas worden gestopt, of de dosis worden verlaagd, wanneer het aantal leukocyten stijgt tot $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er een mogelijkheid tot immunogeniciteit. De mate van ontwikkeling van antilichamen tegen filgrastim is over het algemeen laag. Bindende antilichamen treden op, zoals verwacht, met alle biologicals, maar zijn op dit moment niet geassocieerd met een neutraliserende werking.

Aortitis

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reactieve proteïne en wittebloedceltelling). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat G-CSF was stopgezet. Zie ook rubriek 4.8.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen geassocieerd met comorbiditeiten

Bijzondere voorzorgen bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie

Bij gebruik van filgrastim bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie werden, in sommige gevallen fatale, sikkelcelcrises gerapporteerd. Artsen dienen het voorschrijven van filgrastim bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie met voorzichtigheid te overwegen.

Osteoporose

Controle van de botdichtheid kan aangewezen zijn bij patiënten met onderliggende osteoporotische botziekten die een continue behandeling met filgrastim langer dan 6 maanden ondergaan.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met kanker

Filgrastim dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie te verhogen boven de gangbare doseringsschema's.

Risico's geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met hoge doses chemotherapie, aangezien verbetering in de tumorrespons niet werd aangetoond en verhoogde doses chemotherapeutica aanleiding kunnen geven tot verhoogde toxiciteit, inbegrepen cardiale, pulmonale, neurologische en dermatologische effecten (zie de voorschrijfinformatie van de desbetreffende chemotherapeutica).

Effect van chemotherapie op erytrocyten en trombocyten

Behandeling met alleen filgrastim werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve chemotherapie. Vanwege de mogelijkheid om hogere doses chemotherapie te krijgen (bv. de volledige doses van het voorgeschreven doseringsschema), heeft de patiënt mogelijk een verhoogde kans op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en van het hematocriet wordt aanbevolen. Extra voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van enkele of gecombineerde chemotherapeutische middelen waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het is aangetoond dat gebruik van PBPC's die met behulp van filgrastim zijn gemobiliseerd, de diepte van trombocytopenie na myelosuppressieve of myelo-ablatieve chemotherapie verkleint en de duur ervan verkort.

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij borst- en longkankerpatiënten

In een observationeel post-marketingonderzoek zijn myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) in verband gebracht met het gebruik van pegfilgrastim, een alternatieve G-CSF, in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie bij borst- en longkankerpatiënten. Een vergelijkbaar verband is niet waargenomen tussen filgrastim en MDS/AML. Niettemin moeten patiënten met borstkanker en patiënten met longkanker gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van MDS/AML.

Overige bijzondere voorzorgen

De effecten van filgrastim bij patiënten met een substantiële verlaging van het aantal myeloïde voorlopercellen zijn niet onderzocht. Filgrastim werkt hoofdzakelijk op de neutrofielvoorlopercellen waardoor het aantal neutrofielen stijgt. Derhalve kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielrespons verminderd zijn (zoals deze behandeld met uitgebreide radiotherapie of chemotherapie of met een beenmerginfiltratie door een tumor).

Bloedvataandoeningen, waaronder veno-occlusieve ziekte en stoornissen van het vochtvolume, zijn in enkele gevallen gemeld bij patiënten die hoge doses chemotherapie kregen, gevolgd door transplantatie.

Er zijn meldingen geweest van graft-versus-hostziekte (GvHD) en fatale voorvallen bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op behandeling met groeifactor is in verband gebracht met tijdelijke afwijkende botscans. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van resultaten van botbeeldvorming.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

Mobilisatie

Er zijn geen prospectieve, gerandomiseerde vergelijkingen van de twee aanbevolen mobilisatiemethoden (filgrastim alleen, of in combinatie met myelosuppressieve chemotherapie), uitgevoerd binnen dezelfde patiëntenpopulatie. De mate van variatie tussen individuele patiënten en tussen laboratoriumtesten van CD34⁺-cellen heeft tot gevolg dat directe vergelijkingen tussen verschillende onderzoeken moeilijk zijn. Het is daarom moeilijk om een optimale methode aan te bevelen. De keuze van de mobilisatiemethode moet worden overwogen in relatie met de totale doelstellingen van de behandeling van een individuele patiënt.

Voorafgaande blootstelling aan cytotoxische middelen

Patiënten die zeer extensieve voorafgaande myelosuppressieve therapie hebben ondergaan, vertonen mogelijk niet voldoende PBPC-mobilisatie om de aanbevolen minimale opbrengst ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg) te bereiken, of een versnelling van de plaatjesopbrengst tot dezelfde mate.

Sommige cytotoxische middelen vertonen een bijzondere toxiciteit voor de 'pool' met hematopoëtische voorlopercellen en kunnen de mobilisatie van voorlopercellen negatief beïnvloeden. Middelen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine kunnen, wanneer deze gedurende langere tijd voorafgaand aan pogingen tot mobilisatie van voorlopercellen worden toegediend, de opbrengst aan voorlopercellen verlagen. Het is echter aangetoond dat toediening van melfalan, carboplatine of BCNU samen met filgrastim effectief is voor mobilisatie van voorlopercellen. Als een transplantatie van PBPC's is voorzien, is het aan te raden om de procedure voor stamcelmobilisatie vroeg in de behandelkuur van de patiënt te plannen. Er dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan het aantal gemobiliseerde voorlopercellen bij deze patiënten, voordat hooggedoseerde chemotherapie wordt toegediend. Als de opbrengsten volgens de bovengenoemde criteria niet toereikend zijn, moeten alternatieve vormen van behandeling, waarvoor geen ondersteuning door voorlopercellen nodig is, worden overwogen.

Bepaling van de opbrengst aan voorlopercellen

Bij het bepalen van de aantallen voorlopercellen die worden geoogst bij patiënten die zijn behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan de methode van kwantificering. De resultaten van flowcytometrische analyse van aantallen CD34⁺-cellen zijn sterk afhankelijk van welke methode exact wordt toegepast, en daarom is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van aanbevelingen van cel aantallen die zijn gebaseerd op onderzoeken in andere laboratoria.

Statistische analyse van het verband tussen het aantal gereïnfundeerde CD34⁺-cellen en de snelheid van plaatjesherstel na hooggedoseerde chemotherapie wijst op een complex, maar continu verband.

De aanbeveling van een minimum opbrengst van $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaring die leidde tot adequate hematologische reconstitutie. Opbrengsten hoger dan deze minimale opbrengst blijken gecorreleerd te zijn met een sneller herstel, en lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die PBPC-mobilisatie ondergaan

PBPC-mobilisatie heeft geen direct klinisch voordeel voor gezonde donoren en mag alleen worden overwogen wanneer allogene stamceltransplantatie het doel is.

PBPC-mobilisatie mag alleen worden overwogen voor donoren die voldoen aan de normale selectiecriteria voor stamceldonatie wat betreft klinische parameters en laboratoriumtests, met speciale aandacht voor hematologische waarden en infectieziekten.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet vastgesteld voor gezonde donoren in de leeftijd < 16 jaar of > 60 jaar.

Voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes < $100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese is waargenomen bij 35% van de onderzochte proefpersonen. Daaronder waren twee gevallen waarin aantallen plaatjes < $50 \times 10^9/l$ werden gemeld, die werden toegeschreven aan de leukaferese.

Als meer dan één leukaferese moet worden uitgevoerd, dient bijzondere aandacht het algemeen te worden geschonken aan donoren die voorafgaand aan de leukaferese < $100 \times 10^9/l$ plaatjes hebben. Over dient geen aferese te worden uitgevoerd als het aantal bloedplaatjes < $75 \times 10^9/l$ is.

Leukaferese mag niet worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of van wie bekend is dat ze een defect hebben in de hemostase.

Donoren die G-CSF's krijgen voor PBPC-mobilisatie moeten worden gemonitord totdat de hematologische indices zijn teruggekeerd tot normale waarden.

Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene PBPC's die zijn gemobiliseerd met filgrastim

De huidige gegevens wijzen erop dat immunologische interacties tussen de getransplanteerde allogene PBPC's en de ontvanger geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde kans op acute en chronische GvHD, indien vergeleken met beenmergtransplantatie.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Filgrastim dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie die leukemie ontwikkelen of tekenen vertonen van leukemie-ontwikkeling.

Bloedcelaantallen

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, die een nauwgezette controle van het bloedbeeld vereisen.

Transformatie naar leukemie of myelodysplastisch syndroom

Extra voorzichtigheid is geboden bij de diagnose van SCN's, om die te onderscheiden van andere hematopoëtische stoornissen zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Volledige bepaling van bloedcelaantallen met differentiële tellingen en plaatjestellingen, en beoordeling van beenmergmorfologie en karyotype dienen vóór behandeling te worden uitgevoerd.

Myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor bij SCN-patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken en werden behandeld met filgrastim. Dat werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn natuurlijke complicaties van de ziekte en de relatie ervan met filgrastim is niet zeker. Bij een subset van ongeveer 12% van de patiënten met normale cytogenetische beoordeling bij aanvang werden later bij herhaalde routinebeoordelingen abnormaliteiten gevonden, waaronder monosomie 7. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige behandeling van patiënten met SCN patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of leukemietransformatie. Het wordt aanbevolen om met regelmatige intervallen (ongeveer eenmaal per 12 maanden) morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek uit te voeren bij patiënten.

Overige bijzondere voorzorgen

Oorzaken van tijdelijke neutropenie, zoals virale infecties, dienen te worden uitgesloten.

Hematurie kwam vaak voor en proteïnurie kwam voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatige urinecontrole dient plaats te vinden om dit te controleren.

De veiligheid en werkzaamheid bij neonaten en bij patiënten met een auto-immuunneutropenie zijn niet vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met een HIV-infectie

Bloedcelaantallen

Het absolute aantal neutrofielen (*absolute neutrophil count*, ANC) dient nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten kunnen al op de aanvangsdosis filgrastim een zeer snelle respons vertonen, en met een aanzienlijke stijging van het aantal neutrofielen. Het wordt aanbevolen om de ANC de eerste 2-3 dagen na toediening van filgrastim dagelijks te meten. Daarna wordt aanbevolen om de ANC in de eerste 2 weken ten minste tweemaal per week te meten en vervolgens, gedurende de

onderhoudstherapie, eenmaal per week of eenmaal per twee weken. Tijdens intermitterende dosering van filgrastim met 30 MU/dag (300 mcg/dag) kunnen er in de loop van de tijd grote fluctuaties voorkomen in de ANC van de patiënt. Om de dalwaarde of het nadir van de ANC van de patiënt te bepalen, wordt aanbevolen om de bloedafnames voor de ANC-bepalingen direct vóór de geplande toedieningen van filgrastim uit te voeren.

Risico's die gepaard gaan met verhoogde doses myelosuppressieve geneesmiddelen

Behandeling met alleen filgrastim werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve geneesmiddelen. Door de mogelijkheid om bij behandeling met filgrastim hogere doses of een groter aantal van deze geneesmiddelen te ontvangen, kan de patiënt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van de bloedcel aantallen wordt aanbevolen (zie hierboven).

Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan toe te schrijven zijn aan opportunistische, beenmerginfiltrerende infecties zoals *Mycobacterium avium* complex of aan maligniteiten zoals lymfoom. Bij patiënten met bekende beenmerginfiltrerende infecties of maligniteiten dient passende behandeling van de onderliggende aandoening te worden overwogen, in aanvulling op toediening van filgrastim voor de behandeling van neutropenie. De effecten van filgrastim op neutropenie als gevolg van beenmerginfiltrerende infectie of maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

Hulpstoffen

Sorbitol (E420)

Zeflyti bevat sorbitol (E420). Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die sorbitol/fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat 80 (E433)

Dit middel bevat 0,02 mg polysorbaat 80 in iedere voorgevulde spuit. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim wanneer toegediend op dezelfde dag als myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie zijn niet definitief vastgesteld. Gezien de gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie, wordt het gebruik van filgrastim in de periode 24 uur voor tot 24 uur na de chemotherapie niet aangeraden. Voorlopige aanwijzingen bij een klein aantal patiënten, dat tegelijkertijd behandeld werd met filgrastim en 5-fluorouracil, wijzen erop dat de ernst van de neutropenie kan toenemen.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokines zijn nog niet onderzocht in klinische studies.

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen stimuleert, versterkt lithium vermoedelijk het effect van filgrastim. Hoewel deze interactie niet formeel is onderzocht, is er geen aanwijzing dat deze interactie schadelijk is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van filgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Een verhoogde incidentie van embryoverlies is waargenomen bij konijnen bij hoge veelvouden van de klinische blootstelling en in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn rapporten in de literatuur waarin is aangetoond dat filgrastim bij zwangere vrouwen de placenta passeert.

Filgrastim wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim/metaboliëten wordt/worden uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met filgrastim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Filgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Filgrastim kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden na toediening van filgrastim (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling met filgrastim omvatten: anafylactische reactie, ernstige pulmonale bijwerkingen (inclusief interstitiële pneumonie en ARDS), capillairleksyndroom, ernstige splenomegalie/miltruypuur, transformatie naar myelodysplastisch syndroom of leukemie bij patiënten met SCN, GvHD bij patiënten die een allogene beenmergtransfer of perifere bloedvoorloperceltransplantatie kregen en sikkelcelcrisis bij patiënten met sikkelcelanemie.

Bijwerkingen die het vaakst gemeld werden zijn koorts, skeletspierstelselpijn (inclusief botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn), anemie, braken en misselijkheid. In klinische onderzoeken bij patiënten met kanker was skeletspierstelselpijn licht of matig bij 10% van de patiënten en ernstig bij 3% van de patiënten.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in onderstaande tabel beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies en spontaan gerapporteerde bijwerkingen. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Lijst met bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Urinerweginfectie		
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Trombocytopenie Anemie ^c	Splenomegalie ^a Hemoglobine verlaagd ^c	Leukocytose ^a	Miltruypuur ^a Sikkelcelanemie met crisis Extramedullaire hematopoëse
Immuun- systeemaandoe- ningen			Overgevoeligheid Geneesmiddel- overgevoeligheid ^a 'Graft-versus- host'-ziekte ^b	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisse- lingsstoornissen		Verminderde eetlust ^c Verhoogd lactaat- dehydrogenase in het bloed	Hyperuricemie Verhoogd urinezuur in het bloed	Verlaagd glucose in het bloed Pseudojicht ^a (chondrocalcinosis pyrofosfaat) Verstoringen van de vochtbalans
Psychische stoornissen		Insomnia		
Zenuwstel- selaandoeningen	Hoofdpijn ^a	Duizeligheid Hypo-esthesie Paresthesie		
Bloedvataandoe- ningen		Hypertensie Hypotensie	Veno-occlusieve ziekte ^d	Capillairlek- syndroom ^a Aortitis
Ademhalingsstelsel- , borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Hemoptoë Dyspneu Hoesten ^a Orofaryngeale pijn ^{a,c} Epistaxis	'Acute respiratory distress'- syndroom ^a Respiratoir falen ^a Longoedeem ^a Longbloeding Interstitiële longziekte ^a Longinfiltraten ^a Hypoxie	
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Diarree ^{a,c} Braken ^{a,c} Misselijkheid ^a	Orale pijn Obstipatie ^c		

Systeem/ orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)
Lever- en galaandoeningen		Hepatomegalie Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed	Verhoogd aspartaatamino- transferase Verhoogd gammaglutamyl- transferase	
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Alopecia ^a	Uitslag ^a Erytheem	Maculeuze en papuleuze uitslag	Cutane vasculitis ^a Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Skeletspier- stelselpijn ^c	Spierspasmen	Osteoporose	Verminderde botdichtheid Exacerbatie van reumatoïde artritis
Nier- en urineweg- aandoeningen		Dysurie Hematurie	Proteïnurie	Glomerulonefritis Urineafwijking
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen	Vermoeidheid ^a Mucosale ontsteking ^a Koorts	Pijn op de borst ^a Pijn ^a Asthenie ^a Malaise ^c Perifeer oedeem ^c	Reactie op de injectieplaats	
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties		Transfusiereactie ^e		

^a Zie rubriek c (Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

^b Gevallen van GvHD en gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek c)

^c Omvat botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn

^d Gevallen zijn waargenomen in de post-marketing setting bij patiënten die een beenmergtransplantatie of PBPC-mobilisatie ondergingen

^e Bijwerkingen met een hogere incidentie bij filgrastim-patiënten in vergelijking met placebo en geassocieerd met de gevolgen van onderliggende maligniteiten of cytotoxische chemotherapie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, rash, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hypotensie bij initiële of daaropvolgende toediening, zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken en in de post-marketing setting. Over het algemeen is dit vaker gerapporteerd na intraveneuze toediening. In sommige gevallen zijn symptomen opnieuw opgetreden na een nieuwe toediening, wat een causale relatie suggereert. Filgrastim dient permanent gestaakt te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

Pulmonale bijwerkingen

In klinische onderzoeken en in de post-marketing setting zijn pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële longziekte, longoedeem en longinfiltraten, gerapporteerd; in een aantal gevallen met respiratoir falen en 'Acute Respiratory Distress Syndrome' (ARDS), wat fataal kan verlopen (zie rubriek 4.4).

Splenomegalie en miltruptuur

Gevalen van splenomegalie en miltruptuur zijn gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal (zie rubriek 4.4).

Capillairleksyndroom

Gevalen van het capillairleksyndroom zijn gemeld bij gebruik van granulocyt-kolonie stimulerende factor. Over het algemeen zijn deze opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapieregimes toegediend kregen of bij patiënten die aferese hebben ondergaan (zie rubriek 4.4).

Cutane vasculitis

Cutane vasculitis is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met filgrastim. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen, is niet bekend. Tijdens langdurig gebruik is cutane vasculitis gemeld in 2% van de patiënten met SCN.

Leukocytose

Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) is waargenomen bij 41% van de gezonde donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese is waargenomen bij 35% van de donoren (zie rubriek 4.4).

Sweet-syndroom

Gevalen van Sweet-syndroom (acute febrile neutrofiele dermatosis) zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met filgrastim.

Pseudo-jicht (chondrocalcinosis pyrofosfaat)

Pseudo-jicht (chondrocalcinosis pyrofosfaat) is gerapporteerd bij patiënten met kanker die behandeld werden met filgrastim.

GvHD

Gevalen van GvHD en gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF ontvingen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Pediatrische patiënten

Gegevens uit klinische studies met pediatrische patiënten wijzen erop dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen. Dit suggereert dat er geen leeftijdsafhankelijke verschillen zijn in de farmacokinetiek van filgrastim. De enige consistent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn, wat niet afwijkt van de ervaring bij de volwassen populatie. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van filgrastim bij pediatrische patiënten verder te evalueren.

Andere bijzondere populaties

Gebruik bij ouderen

Er zijn in het algemeen geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassenen (> 18 jaar) die cytotoxische chemotherapie ondergingen. Klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons tussen ouderen en jongere volwassen patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van filgrastim in de geriatrie voor andere geregistreerde filgrastim-indicaties te evalueren.

Pediatrische SCN-patiënten

Gevalen van verminderde botdichtheid en osteoporose zijn gerapporteerd bij pediatrische patiënten met ernstige chronische neutropenie die chronisch behandeld werden met filgrastim.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De effecten van een overdosering filgrastim zijn niet vastgesteld. Het staken van de filgrastim behandeling resulteert gewoonlijk in een 50% daling van circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, die binnen 1 tot 7 dagen tot normale waarden terugkeren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, kolonie-stimulerende factoren, ATC-code: L03AA02

Zeflyti is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Humaan G-CSF is een glycoproteïne die de productie en afgifte van functionele neutrofielen door het beenmerg reguleert. Filgrastim, dat r-metHuG-CSF (filgrastim) bevat, veroorzaakt een duidelijke toename van het aantal neutrofielen in perifeer bloed binnen 24 uur met minimale stijgingen van monocytën. Bij sommige SCN-patiënten kan filgrastim ook een geringe stijging veroorzaken van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen ten opzichte van de uitgangswaarde; sommige van deze patiënten hebben mogelijk reeds eosinofilie of basofilie voorafgaand aan de behandeling. De toename van het aantal neutrofielen is dosisafhankelijk bij aanbevolen doses. Neutrofielen die als reactie op filgrastim zijn geproduceerd vertonen een normale of verbeterde functie, zoals aangetoond met behulp van chemotactische en fagocytische functietesten. Na het beëindigen van de behandeling met filgrastim daalt het aantal circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen met 50% en is binnen 1 tot 7 dagen weer op een normaal niveau.

Het gebruik van filgrastim bij patiënten die een cytotoxische chemotherapie hebben ondergaan leidt tot significante verminderingen van de incidentie, de ernst en de duur van neutropenie en febriele neutropenie. Behandeling met filgrastim vermindert significant de duur van febriele neutropenie, gebruik van antibiotica en ziekenhuisopnamen na inductie-chemotherapie voor acute myelogene leukemie of myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties werd in geen van beide situaties verminderd. De duur van koorts was niet verminderd in patiënten die een myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen.

Het gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geoogst en na een behandeling met hooggedoseerde cytotoxische therapie worden geïnfundeerd, in plaats van of als aanvulling op beenmergtransplantatie. Door infusie van PBPC herstelt de bloedcelvorming zich sneller waardoor de duur van het risico op bloedingcomplicaties en de noodzaak van trombocytentransfusies wordt verminderd.

Ontvangers van met filgrastim gemobiliseerde allogene PBPC's hebben een significant sneller hematologisch herstel, leidend tot een significant kortere periode tot niet-ondersteund trombocytenherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantaties.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie evalueerde bij patiënten met acute leukemie wees op een verhoging van de kans op GvHD, behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) en mortaliteit na toediening van G-CSF. In een afzonderlijk, retrospectief, internationaal onderzoek met patiënten met acute en chronische myelogene leukemieën werd geen effect op de kans op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen. In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van negen prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.

Tabel 3: Relatief risico (95%-BI) van GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie

Relatief risico (95%-BI) van GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie					
Publicatie	Onderzoeksperiode	N	Acute GvHD graad II-IV	Chronische GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europees retrospectief onderzoek (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationaal retrospectief onderzoek (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalyse van onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF (*granulocyte-macrophage-colony stimulating factor*) gebruikt

^bAnalyse van patiënten die in deze periode een beenmergtransplantatie ontvingen

Gebruik van filgrastim voor de mobilisatie van PBPC's bij normale donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Bij normale donoren maakt een dosis van 10 mcg/kg/dag subcutaan toegediend gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen het mogelijk om bij de meeste donoren $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen na twee leukafereses.

Het gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een aanhoudende toename van het absolute aantal neutrofielen in het perifere bloed en een daling van infecties en hiermee samenhangende gebeurtenissen.

Gebruik van filgrastim bij HIV-geïnfecteerde patiënten handhaaft een normaal aantal neutrofielen wat geplande dosering van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk maakt. Er is geen bewijs dat de HIV-replicatie toeneemt in HIV-geïnfecteerde patiënten die worden behandeld met filgrastim.

Zoals bij andere hematopoëtische groeifactoren zijn bij G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen voor humane endotheelcellen gezien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De klaring van filgrastim verloopt volgens de eerste orde farmacokinetiek, zowel na subcutane als na intraveneuze toediening. De serum eliminatiehalfwaardetijd van filgrastim is ongeveer 3,5 uur met een klaringssnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie van filgrastim gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van een autologe beenmergtransplantatie gaf geen aanwijzingen voor geneesmiddelcumulatie en de eliminatiehalfwaardetijden waren vergelijkbaar. Er is een positieve lineaire correlatie tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim zowel na intraveneuze als na subcutane toediening. Na subcutane toediening van de aanbevolen doses werden serumconcentraties gehandhaafd van meer dan 10 ng/ml gedurende 8 tot 16 uur. Het distributievolume in het bloed is ongeveer 150 ml/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Filgrastim werd onderzocht in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering die tot 1 jaar duurden. Deze lieten veranderingen zien die toe te schrijven waren aan de te verwachten farmacologische acties, waaronder stijging van leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire granulopoëse en vergroting van de milt. Al deze veranderingen waren omkeerbaar na het staken van de behandeling.

Het effect van filgrastim op de prenatale ontwikkeling is onderzocht in ratten en konijnen. Intraveneuze toediening (80 mcg/kg/dag) van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en een verhoogde kans op spontane abortus, post-implantatieverlies en een verminderde gemiddelde nestgrootte en lager foetaal gewicht werden waargenomen.

Op basis van gerapporteerde data voor een ander product met filgrastim, gelijkwaardig aan het referentieproduct, werden vergelijkbare bevindingen plus verhoogde foetale misvormingen waargenomen bij 100 mcg/kg/dag, een matернаal toxische dosis die overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 50-90 keer de blootstelling waargenomen in patiënten die met de klinische dosis van 5 mcg/kg/dag werden behandeld. Het *no observed adverse effect level* voor embryo-foetale toxiciteit in deze studie was 10 mcg/kg/dag, wat overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 3-5 keer de blootstelling waargenomen in patiënten die met de klinische dosis werden behandeld.

Bij zwangere ratten werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij doses tot 575 mcg/kg/dag. Nakomelingen van ratten die tijdens de perinatale en de lactatieperiode filgrastim toegediend hadden gekregen, vertoonden een vertraging in externe differentiatie en groeiretardatie ($\geq$ 20 mcg/kg/dag) en een enigszins lagere overleving (100 mcg/kg/dag).

Filgrastim had geen waargenomen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injecties
Stikstofgas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Zefylti mag niet worden verdund met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie.

Verdund filgrastim kan worden geadsorbeerd aan glas en plastic materialen, met uitzondering van wanneer het is verdund in glucose 50 mg/ml (5%)-oplossing (zie rubriek 6.6).

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De chemische en fysische stabiliteit van de gebruiksklare verdunde oplossing voor infusie werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt zijn de bewaartijden en -condities van de gebruiksklare verdunde oplossing voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaal niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheid ervan en voor ambulant gebruik mag de patiënt het product uit de koelkast halen en het bewaren op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) gedurende één periode van maximaal 72 uur. Aan het einde van deze periode mag het product niet in de koelkast worden teruggelegd en moet het worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit van type I-glas met een permanent bevestigde roestvrijstalen naald aan het uiteinde en gedrukte markeringen voor maatstreepjes van 0,1 ml tot 1 ml (grote maatstreepjes bij 0,1 ml en kleine maatstreepjes bij 0,025 ml tot 1 ml).

Iedere voorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing.

Zefylti is verkrijgbaar als eenheidsverpakkingen met 1 voorgevulde spuit en 5 voorgevulde spuiten, met of zonder veiligheidsbescherming voor de naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing dient vóór gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Zefylti bevat geen conserveermiddel. Gelet op het mogelijke risico van microbiële contaminatie zijn Zefylti voorgevulde spuiten alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

Verdunning voorafgaand aan toediening (optioneel)

Indien nodig mag Zefylti worden verdund in 5% glucose.

Verdunning tot een eindconcentratie van minder dan 0,2 MU/ml (2 mcg/ml) wordt in geen enkel geval aangeraden.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot een concentratie lager dan 1,5 MU/ml (15 mcg/ml) dient humaan serum albumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml.

Voorbeeld: bij een uiteindelijk injectievolume van 20 ml dienen totale doses filgrastim van minder dan 30 MU (300 mcg) te worden gegeven met 0,2 ml 20% (200 mg/ml) humaan albumine oplossing Ph.Eur. toegevoegd.

Verdund in 5%-glucose-oplossing is Zefylti verenigbaar met glas, polypropyleen.

Gebruik van de voorgevulde spuit met veiligheidsbescherming voor de naald

De veiligheidsbescherming voor de naald bedekt de naald na de injectie om letsel door naaldprikken te voorkomen. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Duw de plunjer langzaam en gelijkmatig omlaag, totdat de hele dosis is toegediend en de plunjer niet verder kan worden geduwd. Verwijder, terwijl u druk houdt op de plunjer, de injectiespuit uit de patiënt. De veiligheidsbescherming voor de naald zal de naald bedekken wanneer de plunjer wordt losgelaten.

Gebruik van de voorgevulde spuit zonder veiligheidsbescherming voor de naald

De voorgevulde spuit zonder veiligheidsbescherming voor de naald moet worden toegediend onder toezicht van een medische zorgverlener.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zefylti 30 MU/0,5 ml oplossing voor injectie / infusie in een voorgevulde spuit
filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 30 MU filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumacetaat, polysorbaat 80 (E433), sorbitol (E420), stikstofgas en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie / infusie

1 voorgevulde spuit met veiligheidsbescherming voor de naald.
5 voorgevulde spuiten met veiligheidsbescherming voor de naald.
1 voorgevulde spuit zonder veiligheidsbescherming voor de naald.
5 voorgevulde spuiten zonder veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Subcutaan of intraveneus gebruik.
Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren. Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zefylti 30 MU/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJTEL MET VEILIGHEIDSBESCHERMING VOOR DE NAALD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zeflyti 30 MU/0,5 ml oplossing voor injectie / infusie
filgrastim
SC of IV gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Zefylti 48 MU/0,5 ml oplossing voor injectie / infusie in een voorgevulde spuit
filgrastim.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 48 MU filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumacetaat, polysorbaat 80 (E433), sorbitol (E420), stikstofgas en water voor injecties. Zie de
bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie / infusie

1 voorgevulde spuit met veiligheidsbescherming voor de naald.
5 voorgevulde spuiten met veiligheidsbescherming voor de naald.
1 voorgevulde spuit zonder veiligheidsbescherming voor de naald.
5 voorgevulde spuiten zonder veiligheidsbescherming voor de naald.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Subcutaan of intraveneus gebruik.
Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren. Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zefylti 48 MU/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT MET VEILIGHEIDSBESCHERMING VOOR DE NAALD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)
--

Zefylti 48 MU/0,5 ml oplossing voor injectie / infusie
filgrastim
SC of IV gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zefylti 30 MU/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit
Zefylti 48 MU/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit
Filgrastim

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zefylti en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zefylti en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zefylti is een groeifactor voor witte bloedcellen (granulocyt-kolonie stimulerende factor – G-CSF) en behoort tot een groep geneesmiddelen die cytokines worden genoemd. Groeifactoren zijn eiwitten die van nature in het lichaam worden aangemaakt, maar ze kunnen ook met behulp van biotechnologie worden gemaakt om als geneesmiddel te worden gebruikt. Zefylti werkt door het beenmerg te stimuleren om meer witte bloedcellen te maken.

Een tekort aan witte bloedcellen (neutropenie) kan verschillende oorzaken hebben en heeft tot gevolg dat uw lichaam minder goed infecties kan bestrijden. Zefylti stimuleert het beenmerg om snel nieuwe witte bloedcellen aan te maken.

Zefylti kan worden gebruikt:

- om het aantal witte bloedcellen te verhogen na behandeling met chemotherapie, om infecties te helpen voorkomen;
- om het aantal witte bloedcellen te verhogen na een beenmergtransplantatie, om infecties te helpen voorkomen;
- voorafgaand aan chemotherapie met hoge doses, om het beenmerg meer stamcellen te laten aanmaken die kunnen worden afgenomen en na uw behandeling weer aan u kunnen worden teruggegeven. De stamcellen kunnen bij u of bij een donor worden afgenomen. De stamcellen verplaatsen zich dan terug naar het beenmerg en maken daar bloedcellen aan;
- om het aantal witte bloedcellen te verhogen als u lijdt aan ernstige chronische neutropenie, om infecties te helpen voorkomen;
- bij patiënten met gevorderde hiv-infectie; dit helpt om de kans op infecties te verkleinen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Vertel het uw arts voordat u met de behandeling start als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- sikkelcelanemie, omdat Zefylti sikkelcelcrisis kan veroorzaken.
- osteoporose (botziekte).

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met Zefylti lijdt aan of last heeft van:

- plotselinge verschijnselen van allergie zoals huiduitslag, jeuk of netelroos (galbulten), zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (overgevoeligheid).
- gezwollen gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal (glomerulonefritis).
- pijn links bovenin uw buik, pijn onder de linkerkant van uw ribbenkast of pijn aan de punt van uw linkerschouder krijgt (dit kunnen verschijnselen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of mogelijk van een gescheurde milt).
- ongewone bloeding of blauwe plekken (dit kunnen tekenen zijn van een verminderd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), met een verminderd vermogen van uw bloed om te stollen).

Ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), dit is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De verschijnselen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze verschijnselen krijgt.

Verlies van reactie op filgrastim

Als de reactie op de behandeling met filgrastim bij u vermindert of niet aanhoudt, zal uw arts de redenen daarvoor onderzoeken, inclusief de mogelijkheid dat u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van filgrastim neutraliseren.

Mogelijk wil uw arts u nauwlettend controleren, zie rubriek 4 van de bijsluiter.

Als u een patiënt bent met een ernstig, langdurig tekort aan witte bloedcellen met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (neutropenie), loopt u een risico op het ontwikkelen van kanker van het bloed (leukemie, myelodysplastisch syndroom [MDS]). U moet met uw arts bespreken wat de risico's zijn dat u een vorm van bloedkanker krijgt en welke tests er moeten worden uitgevoerd. Als u een vorm van bloedkanker krijgt, of als het waarschijnlijk is dat dat zal gebeuren, dan moet u Zefylti niet gebruiken, behalve wanneer uw arts u zegt dat u dat wel moet doen.

Als u stamceldonor bent, moet uw leeftijd tussen 16 en 60 jaar liggen.

Wees extra voorzichtig met andere producten die witte bloedcellen stimuleren

Zefylti behoort tot een groep middelen die de vorming van witte bloedcellen stimuleren. Uw medische zorgverlener moet altijd noteren welk middel u precies gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Zefylti is niet getest bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven. Zefylti is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als u:

- zwanger bent of borstvoeding geeft
- denkt dat u zwanger bent of
- zwanger wilt worden

Vertel het uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Zefylti.

Als u Zefylti gebruikt, moet u stoppen met het geven van borstvoeding, behalve wanneer uw arts u andere instructies geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zefylti kan een geringe invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Het is raadzaam om te wachten en te kijken hoe u zich voelt na gebruik van dit middel voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

Zefylti bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Zefylti bevat polysorbaat 80 (E433)

Dit middel bevat 0,02 mg polysorbaat 80 in iedere voorgevulde spuit. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u bekende allergieën heeft.

Zefylti bevat sorbitol (E420)

Dit middel bevat 50 mg sorbitol (E420) per ml.

Sorbitol (E420) is een bron van fructose. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, een zeldzame erfelijke aandoening, mag u (of uw kind) dit middel niet toegediend krijgen. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie kunnen fructose niet afbreken. Dat kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, moet u dit aan uw arts melden, voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt. Meld ook aan uw arts als uw kind zoete voedingsmiddelen of dranken niet meer verdraagt doordat uw kind misselijk wordt of moet braken of doordat uw kind last krijgt van onaangename verschijnselen zoals een opgeblazen gevoel, maagkrampen of diarree.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Hoe wordt Zefylti toegediend en hoeveel moet u nemen?

Zefylti wordt gewoonlijk toegediend als een dagelijkse injectie in het weefsel net onder de huid (dit is een subcutane injectie). Het kan ook toegediend worden als een dagelijkse langzame injectie in de ader

(dit is een intraveneuze infusie). De gebruikelijke dosis varieert afhankelijk van uw ziekte en uw gewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel Zefylti u moet gebruiken.

Patiënten die een beenmergtransplantatie ondergaan na chemotherapie:

U ontvangt de eerste dosis Zefylti normaal gesproken ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmergtransplantatie.

U, of de mensen die u verzorgen, kan worden geleerd hoe subcutane injecties toe te dienen zodat u uw behandeling thuis kan voortzetten. Dit mag u echter niet proberen tenzij uw professionele zorgverlener u dit eerst goed heeft geleerd.

Hoelang moet u Zefylti blijven gebruiken?

U moet Zefylti blijven gebruiken totdat het aantal witte bloedcellen in uw bloed weer normaal is. Er wordt regelmatig bloedonderzoek uitgevoerd om het aantal witte bloedcellen in uw lichaam te controleren. Uw arts zal u vertellen hoelang u Zefylti moet blijven gebruiken.

Gebruik bij kinderen

Zefylti wordt gebruikt om kinderen te behandelen die chemotherapie krijgen of die lijden aan een ernstig tekort aan witte bloedcellen (neutropenie). De dosis voor kinderen die chemotherapie krijgen is gelijk aan de dosis voor volwassenen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Verhoog de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven, niet. Als u denkt dat u te veel heeft geïnjecteerd, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een injectie heeft overgeslagen of als u te weinig heeft geïnjecteerd, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het tijdens uw behandeling onmiddellijk aan uw arts:

- als u een allergische reactie heeft waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (netelroos), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (Quincke-oedeem) en kortademigheid (dyspneu).
- als u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu) omdat dit kan wijzen op 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS).
- als u nierschade ervaart (glomerulonefritis). Nierschade is waargenomen bij patiënten die filgrastim toegediend kregen. Neem direct contact op met uw arts als u last krijgt van opgezwollen gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal.

- als u last heeft van één of meerdere van de volgende bijwerkingen:
 - zwelling of opgeblazenheid, wat in verband kan staan met minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze verschijnselen treden over het algemeen snel op.
Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening, genaamd "capillairleksyndroom", waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillairleksyndroom vereist onmiddellijke medische hulp.
- als u een combinatie van een van de volgende verschijnselen heeft:
 - koorts, of rillingen, of zich erg koud voelen, hoge hartslag, verwardheid of gedesoriënteerdheid, kortademigheid, extreme pijn of onbehagen en klamme of zweterige huid.
Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die "sepsis" genoemd wordt (ook "bloedvergiftiging" genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie van het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijke medische hulp vereist.
- als u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linker onderzijde van de ribbenkast of pijn aan de punt van uw linker schouder heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (miltvergroting (splenomegalie) of scheuren van de milt (miltruptuur)).
- als u behandeld wordt voor een ernstig, langdurig tekort aan witte bloedcellen met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (ernstige chronische neutropenie) en bloed in uw urine heeft (hematurie). Uw arts zal mogelijk geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie).

Een vaak voorkomende bijwerking bij het gebruik van filgrastim is spier- of botpijn (skeletspierstelselpijn), die verholpen zou kunnen worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan, kan een 'graft-versus-host'-reactie optreden. Dit is een reactie van de donorcellen tegen de patiënt die het transplantaat krijgt. Klachten en verschijnselen hiervan zijn onder andere uitslag op uw handpalmen of voetzolen, blaasjes (zweren) en afters in uw mond, darmen, lever, huid, of uw ogen, longen, vagina en gewrichten.

Bij gezonde stamceldonoren ziet men soms een stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en daling van het aantal bloedplaatjes. Hierdoor neemt het stollingsvermogen van het bloed af (trombocytopenie). Deze verschijnselen zullen door uw arts worden opgevolgd.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- tekort aan bloedplaatjes, waardoor het bloed minder goed kan stollen (trombocytopenie)
- bloedarmoede (anemie)
- hoofdpijn
- diarree
- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid
- irritatie en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringsstelsel, dit loopt vanaf de mond tot de anus (mucositis)
- koorts (pyrexie)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- longontsteking (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- duizeligheid
- verminderd gevoel bij aanraking, vooral van de huid (hypo-esthesie)

- tintelen of verdoofd gevoel van handen of voeten (paresthesie)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- hoesten, ophoesten van bloed (haemoptysis)
- pijn in uw mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- verstopping (obstipatie)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- uitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierkrampen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- zich krachteloos of slap voelen (asthenie)
- algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- zwelling van handen en voeten (perifeer oedeem)
- stijging van bepaalde enzymen in het bloed
- afwijkende uitslagen van laboratoriumonderzoek van het bloed (bloedchemie)
- transfusiereactie

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- verhoging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg ('graft-versus-host'-reactie)
- hoge urinezuurspiegels in het bloed die jicht kunnen veroorzaken (hyperurikemie) (verhoogd urinezuurgehalte in het bloed)
- schade aan de lever veroorzaakt door blokkade van kleine vaten in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- niet goed werken van de longen met kortademigheid als gevolg (respiratoir falen)
- zwelling van of vocht in de longen (longoedeem)
- ontsteking van de longen (interstitiële longziekte)
- abnormale radiografische beelden van de longen (longinfiltratie)
- longbloeding (pulmonale hemorragie)
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- bultige huiduitslag (maculeuze en papuleuze huiduitslag)
- botontkalking (osteoporose)
- reactie op de injectieplaats

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- hevige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelanemie met crisis)
- plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten die op jicht lijkt (pseudojicht)
- verandering in de lichaamseigen regulatie van vocht wat kan leiden tot gezwollen lichaamsdelen
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- paarsgekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweet-syndroom)
- verergering van reuma
- ongewone verandering van de urine
- verminderde botdichtheid

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2
- vorming van bloedcellen buiten het beenmerg (extramedullaire hematopoëse)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de voorgevulde spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De voorgevulde spuit bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheid ervan en voor ambulant gebruik mag de patiënt het product uit de koelkast halen en het bewaren op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) gedurende één periode van maximaal 72 uur. Aan het einde van deze periode mag het product niet in de koelkast worden teruggelegd en moet het worden weggegooid.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel is of dat er deeltjes in zitten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Zefylti 30 MU/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie: iedere voorgevulde spuit bevat 30 miljoen eenheden (MU), 300 mcg filgrastim in 0,5 ml (overeenkomend met 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 MU/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie: iedere voorgevulde spuit bevat 48 miljoen eenheden (MU), 480 mcg filgrastim in 0,5 ml (overeenkomend met 0,96 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 80 (E433), stikstofgas en water voor injecties. Zie rubriek 2 “Zefylti bevat sorbitol (E420), polysorbaat 80 (E433) en natrium”

Hoe ziet Zefylti eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zefylti is een heldere, kleurloze of lichtgele oplossing voor injectie/infusie in een glazen voorgevulde spuit met een injectienaald (roestvrij staal) met een veiligheidsbescherming voor de naald en zonder veiligheidsbescherming voor de naald.

Zefylti is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 en 5 voorgevulde spuiten (met veiligheidsbescherming voor de naald en zonder veiligheidsbescherming voor de naald). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

France

ARROW GENERIQUES

Tél: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Portugal

Generis Farmaceutica S. A

Tel: +351 21 4967120

România

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

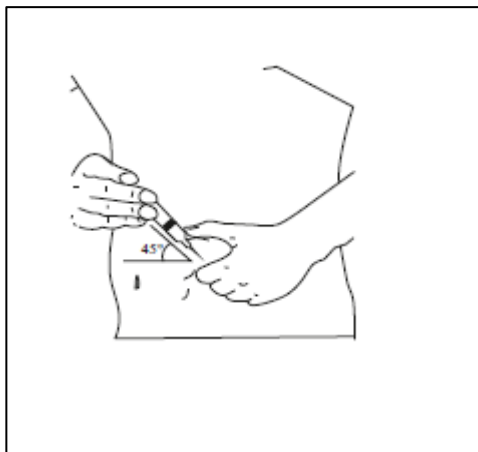
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Informatie om uzelf te injecteren

Deze rubriek bevat informatie hoe u uzelf een injectie Zefylti kan geven. **Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren totdat u een speciale training door uw arts of verpleegkundige heeft gehad.** Zefylti wordt geleverd met een veiligheidsbescherming voor de naald, en een arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u deze moet gebruiken. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

1. Was uw handen.
2. Haal de spuit uit de verpakking en verwijder het beschermdeopje van de injectienaald. De spuiten zijn bedrukt met maatstreepjes om gedeeltelijk gebruik mogelijk te maken indien nodig. Ieder maatstreepje komt overeen met een volume van 0,025 ml. Als de spuit gedeeltelijk moet worden gebruikt, verwijder dan ongewenste oplossing voorafgaand aan de injectie.

3. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP). Gebruik de spuit niet als de datum van de laatste dag van de aangeduide maand overschreden is.
4. Controleer hoe Zefylti eruitziet. Het moet een heldere en kleurloze vloeistof zijn. Als er verkleuring, troebelheid of deeltjes te zien zijn, mag u het product niet gebruiken.
5. Reinig de huid op de plaats van de injectie met een alcoholdoekje.
6. Maak een huidplooi door de huid tussen duim en wijsvinger samen te knijpen.
7. Steek de naald met een snelle, stevige beweging in de huidplooi..



8. Houd uw huid geknepen en druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in totdat de volledige dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt. Laat de druk op de zuiger niet ontsnappen. .
9. Nadat u de vloeistof heeft geïnjecteerd, verwijdert u de spuit van uw huid terwijl u druk op de zuiger blijft houden en laat u vervolgens uw huid los..
10. Laat de zuiger los. De naald zal snel worden afgedekt met de veiligheidsbescherming voor de naald.
11. Gooi ongebruikt product of afvalmateriaal weg. Gebruik iedere spuit maar voor één injectie.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes dienen te worden gebruikt. Inspecteer de spuit voorafgaand aan gebruik en gebruik de spuit alleen als deze heel is en er geen barsten of verschijnselen van breuken zijn, de veiligheidsbescherming voor de naald intact is en goed vastzit, en de naald niet zichtbaar/gebogen is.

Het onbedoeld blootstellen aan temperaturen onder nul, beïnvloedt de stabiliteit van Zefylti niet negatief.

Zefylti-spuiten zijn alleen voor eenmalig gebruik.

Verdunning voorafgaand aan toediening (optioneel)

Indien nodig kan Zefylti worden verdund in glucose 50 mg/ml (5%) oplossing. Zefylti mag niet worden verdund met natriumchlorideoplossingen.

Verdunning naar een eindconcentratie < 0,2 MU/ml (2 mcg/ml) wordt in geen enkel geval aangeraden.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim verdund naar een concentratie < 1,5 MU/ml (15 mcg/ml), moet humaan serumalbumine (HSA) worden toegevoegd aan een eindconcentratie van 2 mg/ml.

Voorbeeld: bij een uiteindelijk volume van 20 ml dienen totale doses filgrastim van minder dan 30 MU (300 mcg) te worden gegeven met de toevoeging van 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humane serumalbumineoplossing Ph.Eur.

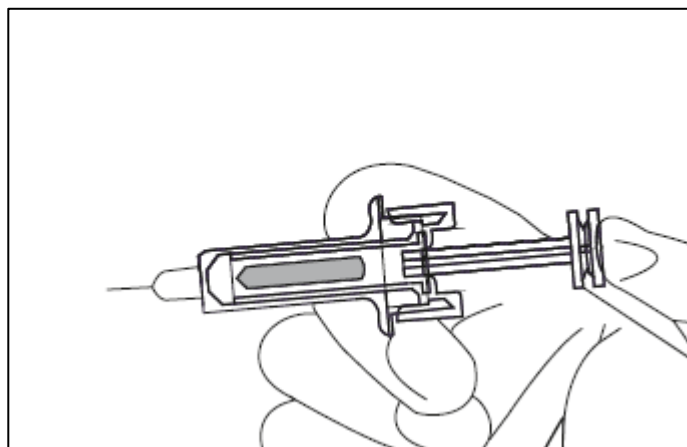
Verdund in glucose 50 mg/ml (5%) oplossing is filgrastim verenigbaar met glas en polypropyleen.

Na verdunnen: de chemische en fysische stabiliteit van de gebruiksklare verdunde oplossing voor infusie is aangetoond voor 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, dan zijn de bewaartijden en -condities van de gebruiksklare verdunde oplossing voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen deze normaal gesproken niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

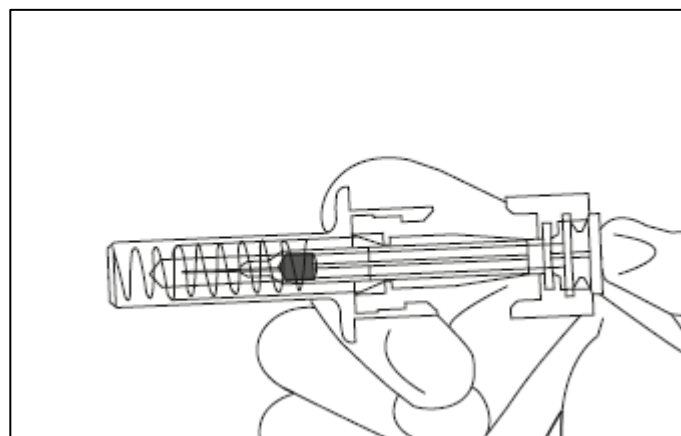
Gebruik van de voorgevulde spuit met de UltraSafe passieve veiligheidsbescherming voor de naald

Op de voorgevulde spuit zit een UltraSafe veiligheidsbescherming voor de naald bevestigd om prikletsel door de naald te voorkomen. Houd de handen bij het hanteren van de voorgevulde spuit achter de naald.

1. Voer de injectie uit met de hierboven beschreven techniek.
2. Duw de zuiger omlaag terwijl u de vingergrepen vastneemt totdat de hele dosis is toegediend. De passieve veiligheidsbescherming voor de naald wordt NIET geactiveerd tenzij de HELE dosis is toegediend.



3. Haal de spuit uit uw huid, laat vervolgens de zuiger los en laat de naald omhoog bewegen totdat de hele naald beschermd is en op zijn plaats klikt..



Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.