

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zefylti 30 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Zefylti 48 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zefylti 30 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver mL oppløsning inneholder 60 millioner enheter (MU) (tilsvarer 600 mikrogram) filgrastim*.
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 MU (tilsvarer 300 mikrogram) filgrastim i 0,5 mL (0,6 mcg/mL).

Zefylti 48 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver mL oppløsning inneholder 96 millioner enheter (MU) (tilsvarer 960 mikrogram) filgrastim*.
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 48 MU (tilsvarer 480 mikrogram) filgrastim i 0,5 mL (0,96 mg/mL).

*Filgrastim (-rekombinant metionyl human granulocytekolonistimulerende faktor) produseres i *Escherichia coli*-celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver mL med oppløsning inneholder 0,04 mg polysorbat 80 (E433) og 50 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs eller svakt gulaktig løsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Zefylti er indisert for reduksjon i varighet av nøytropeni og forekomst av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoksisk kjemoterapi ved malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer) samt reduksjon av nøytrophenivarigheten hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni.

Sikkerhet og effekt for Zefylti er lik hos voksne og barn som behandlet med cytotoksisk kjemoterapi.

Zefylti er indisert for mobilisering av stamceller innhøstet fra perifert blod (PBPC).

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, sykisk eller idiopatisk nøytropeni med et

absolutt nøytrofilitall (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/L$, og tidligere alvorlige eller gjentatte infeksjoner, er langvarig bruk av Zefylti indisert for å øke nøytrofilitallet og redusere forekomsten og varigheten av infeksjonsrelaterte hendelser.

Zefylti er indisert for behandling av kronisk nøytropeni (ANC mindre enn eller lik $1 \times 10^9/L$) hos pasienter med fremskredet HIV-infeksjon, for å redusere risiko for bakterielle infeksjoner når andre muligheter for behandling av nøytropeni er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Filgrastimbehandling bør kun gis i samarbeid med et onkologisenter som har erfaring med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) behandling og hematologi og har de nødvendige diagnostiske fasiliteter. Prosedyrer for mobilisering og aferese bør utføres i samarbeid med et senter for onkologi-hematologi med akseptabel erfaring på området og hvor overvåkning av hematopoietiske stamceller kan utføres på en korrekt måte.

Standard cytotoksisk kjemoterapi

Dosering

Anbefalt dose med filgrastim er 0,5 MU (5 mikrogram)/kg/dag. Første dose med filgrastim skal gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det benyttet en subkutan dose på 230 mikrogram/m²/dag (4–8,4 mikrogram/kg/dag).

Daglig dosering med filgrastim bør fortsette inntil det forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofilitallet har nådd normalt nivå. Etter standard kjemoterapi ved solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukemi, er forventet behandlingstid for å oppnå disse kriterier opptil 14 dager. Etter induksjons- og konsolideringsbehandling for akutt myelogen leukemi kan behandlingstiden være betydelig lengre (opptil 38 dager), avhengig av den benyttede cytotoksiske kjemoterapiens type, dose og hyppighet.

Hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi ser man typisk en forbigående økning i nøytrofilitallet 1–2 dager etter at filgrastimbehandling er satt i gang. For å oppnå en varig behandlingsrespons bør imidlertid ikke filgrastim-behandlingen avsluttes før det forventede nadir er passert og nøytrofilitallet har nådd normalt nivå. Det anbefales ikke å avslutte filgrastimbehandling før det forventede nøytrofile nadir er nådd.

Administrasjonsmåte

Filgrastim kan gis som en daglig subkutan injeksjon eller som en daglig intravenøs infusjon fortynnet i 5 % glukoseoppløsning gitt over 30 minutter (se pkt. 6.6). Subkutan bruk er foretrukket i de fleste tilfeller. En enkeltdose-studie tyder på at intravenøs dosering kan redusere varigheten av effekten. Det er ikke klarlagt hvilken klinisk relevans dette funnet har for administrasjon ved gjentatte doser. Valg av administrasjonsmåte må avgjøres på bakgrunn av individuelle kliniske forhold.

Hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Dosering

Anbefalt startdose med filgrastim er 1 MU (10 mikrogram)/kg/dag. Første dose Zefylti bør gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi og minst 24 timer etter benmargsinfusjon.

Så snart det nøytrofile nadir er passert, skal daglig dose med filgrastim titreres mot den nøytrofile responsen på følgende måte:

Tabell 1: daglig dose filgrastim mot nøytrofil respons

Nøytrofiltall	Zefylti dosejustering
> 1 x 10 ⁹ /L i 3 påfølgende dager	Reduser til 0,5 MU (5 mikrogram)/kg/dag
Deretter, hvis ANC forblir > 1 x 10 ⁹ /L i 3 påfølgende dager	Avslutt filgrastim
Dersom ANC faller til < 1 x 10 ⁹ /L i løpet av behandlingsperioden, økes dosen med Zefylti trinnvis igjen i henhold til ovenstående skjema.	
ANC = absolutt nøytrofiltall	

Administrasjonsmåte

Filgrastim kan gis som en 30-minutters eller 24-timers intravenøs infusjon eller gitt som en kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon. Zefylti skal fortynnes i 20 mL 5 % glukoseløsning (se pkt. 6.6).

For mobilisering av perifere stamceller (PBPC-er) hos pasienter som får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog transplantasjon av PBPC-er

Dosering

Anbefalt dosering av filgrastim for PBPC-mobilisering når det brukes alene er 1 MU (10 mikrogram)/kg/dag i 5 til 7 påfølgende dager. Tidspunkt for leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6 er ofte tilstrekkelig. Under andre forhold kan det være nødvendig med flere leukafereser. Filgrastim doseringen skal opprettholdes til siste leukaferese.

Anbefalt dose filgrastim for PBPC mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 MU (5 mikrogram)/kg/dag fra første dag etter avsluttet kjemoterapi til det forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofiltallet er tilbake i normalområdet. Leukaferese bør utføres i perioden når ANC stiger fra < 0,5 x 10⁹/L til > 5 x 10⁹/L. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi er én leukaferese ofte tilstrekkelig. Under andre forhold anbefales flere leukafereser.

Administrasjonsmåte

Filgrastim for PBPC-mobilisering når den brukes alene:

Filgrastim kan gis som en 24 timers subkutan kontinuerlig infusjon eller subkutan injeksjon. For infusjoner skal filgrastim fortynnes i 20 mL 5% glukoseløsning (se pkt. 6.6).

Filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi:

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

For mobilisering av PBPC-er hos normale donorer i forkant av allogen transplantasjon av PBPC-er

Dosering

For PBPC mobilisering hos normale donorer bør filgrastim 1 MU (10 mikrogram)/kg/dag administreres i 4 til 5 påfølgende dager. Leukaferese bør starte på dag 5 og fortsette til dag 6 ved behov for å samle 4 x 10⁶ CD34⁺-celler/kg mottakers kroppsvekt.

Administrasjonsmåte

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Dosering

Kongenital nøytropeni: Anbefalt startdose er 1,2 MU (12 mikrogram)/kg/dag som enkeltdose eller

fordelt på flere doser.

Idiopatisk eller sykklisk nøytropeni: Anbefalt startdose er 0,5 MU (5 mikrogram)/kg/dag som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Dosejustering: Filgrastim bør administreres daglig ved subkutan injeksjon til nøytrofiltallet har nådd og kan opprettholdes på mer enn $1,5 \times 10^9/L$. Når responsen er oppnådd, må man finne den minste effektive vedlikeholdsdosen for å opprettholde dette nivået. Daglig administrering over lengre tid er påkrevd for å opprettholde et tilfredsstillende nøytrofiltall. Etter en til to ukers behandling kan startdosen doubles eller halveres avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt i intervaller på 1-2 uker for å opprettholde et gjennomsnittlig nøytrofiltall på mellom $1,5 \times 10^9/L$ og $10 \times 10^9/L$. En raskere doseøkning kan vurderes hos pasienter med alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasienter som responderte en fullstendig respons ved doser på ≤ 24 mikrogram/kg/dag. Langsiktig sikkerhet er ikke dokumentert for filgrastim administrert i doser over 24 mikrogram/kg/dag til pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni.

Administrasjonsmåte

Kongenital, idiopatisk eller sykklisk nøytropeni: Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med HIV-infeksjon

Dosering

For reversering av nøytropeni:

Anbefalt startdose filgrastim er 0,1 MU (1 mikrogram)/kg/dag med titrering opp til maksimalt 0,4 MU (4 mikrogram)/kg/dag til en normal verdi av nøytrofile er oppnådd og kan opprettholdes ($ANC > 2 \times 10^9/L$). I kliniske studier responderte mer enn 90% av pasientene ved disse doseringene, og oppnådde en reversering av nøytropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager.

For et lite antall pasienter ($< 10\%$) ble det påkrevd med doser opptil 1 MU (10 mikrogram)/kg/dag for å oppnå reversering av nøytropeni.

Opprettholdelse av normale verdier av nøytrofile granulocytter:

Når nøytrophenien er reversert må man finne den minste effektive dosen for å opprettholde en normal verdi av nøytrofile granulocytter. Det anbefales å justere startdosen til dosering annenhver dag med 30 MU (300 mikrogram)/dag. Det kan bli behov for ytterligere dosejustering avhengig av pasientens ANC, for å opprettholde konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter på $> 2 \times 10^9/L$. I kliniske studier var doser på opptil 30 MU (300 mikrogram)/dag 1 til 7 dager i uken påkrevd for å opprettholde ANC på $> 2 \times 10^9/L$, med en median dosehyppighet på 3 dager per uke. Administrasjon over lengre tid kan være nødvendig for å opprettholde $ANC > 2 \times 10^9/L$.

Administrasjonsmåte

Reversering av nøytropeni eller opprettholdelse av normale nøytrofiltall: Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon

Eldre

Kliniske studier av filgrastim har omfattet et lite antall eldre pasienter, men det er ikke utført spesielle studier i denne pasientgruppen, og spesielle doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Studier med filgrastim hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon har vist at det har en lignende farmakokinetisk og farmakologisk profil som hos normale individer. Dosejusteringer er

ikke nødvendig i slike tilfeller.

Pediatrisk bruk ved alvorlig kronisk nøytropeni (SCN) og kreft

65 % av pasientene i det kliniske SCN-forsøksprogrammet var under 18 år. Behandlingseffekten var tydelig for denne aldersgruppen, som inkluderte flest pasienter med kongenital nøytropeni. Det var ingen forskjell i sikkerhetsprofiler for pediatriske pasienter behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier hos pediatriske pasienter indikerer filgrastim har lik sikkerhet og effekt hos både voksne og barn som får cytotoksisk kjemoterapi.

Anbefalt dosering for pediatriske pasienter er den samme som hos voksne som får myelosuppressiv cytotoksisk kjemoterapi.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noe(n) av) hjelpestoffet (hjelpestoffene) opplistet i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Advarsler og forsiktighetsregler på tvers av indikasjoner

Overfølsomhet

Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske reaksjoner ved initial eller påfølgende behandling, er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med filgrastim. Filgrastim seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med tidligere overfølsomhet for filgrastim eller pegfilgrastim.

Pulmonale bivirkninger

Det er rapportert pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell lungesykdom etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse, kan være utsatt for høyere risiko. Debut av pulmonale symptomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske funn som lungeinfiltrater og svekket lungefunksjon, kan være preliminnære tegn på akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS). I slike tilfeller bør filgrastim seponeres og egnet behandling igangsettes.

Glomerulonefritt

Glomerulonefritt har blitt rapportert hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Tilfellene av glomerulonefritt opphørte vanligvis etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Overvåkning ved hjelp av urinprøver er anbefalt.

Kapillærlekkasjesyndrom

Det er rapportert kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, etter G-CSF-administrering. Det kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, skal overvåkes nøye og få standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensivbehandling (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos pasienter og friske donorer etter administrering av filgrastim. Enkelte tilfeller av miltruptur har vært fatale. Miltstørrelsen bør derfor monitoreres nøye (for eksempel ved klinisk undersøkelse, ultralyd). Det bør derfor vurderes om donorer og/eller pasienter som rapporterer om smerter til venstre i øvre del av abdomen og smerter rundt skulderbladet har en miltrupturdiagnose. Dosereduksjon av filgrastim er påvist å bremse eller stanse progresjonen av miltforstørrelsen hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni, og hos 3 % av pasientene var splenektomi nødvendig.

Malign cellevekst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan stimulere vekst av myeloide celler in vitro og lignende virkninger kan også sees i noen ikke-myeloide celler in vitro.

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi

Sikkerhet og effekt av filgrastim-administrering hos pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi er ikke dokumentert. Filgrastim er derfor ikke indisert for bruk ved slike tilstander. Spesiell forsiktighet bør utvises for å skille diagnosen blastcelle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

Akutt myelogen leukemi

På grunn av begrensede data om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør filgrastim administreres med forsiktighet. Sikkerhet og effekt av filgrastim-administrasjon hos de novo AML-pasienter i alderen < 55 år med god cytogenetikk (t(8;21), t(15;17), og inv (16)) er ikke dokumentert.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har blitt rapportert hos pasienter som får filgrastim. Platetallet bør derfor overvåkes nøye spesielt i løpet av de første få ukene av filgrastimbehandlingen. Det bør utvises spesiell forsiktighet ved midlertidig seponering eller dosereduksjon av filgrastim hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som utvikler trombocytopeni (platetall < 100 x 10⁹/L).

Leukocytose

En konsentrasjon av hvite blodlegemer på 100 x 10⁹/L eller mer har vært observert hos mindre enn 5 % av kreftpasientene som får filgrastim i doser over 0,3 MU/kg/dag (3 mikrogram/kg/dag). Det er ikke rapportert noen bivirkninger som har direkte sammenheng med denne graden av leukocytose. Med tanke på de potensielle risikoene forbundet med alvorlig leukocytose, bør imidlertid konsentrasjonen av hvite blodlegemer kontrolleres regelmessig under filgrastimbehandlingen. Dersom leukocyttallet overstiger 50 x 10⁹/L etter forventet nadir, må filgrastimbehandlingen avsluttes umiddelbart. Når det administreres for PBPC-mobilisering skal imidlertid filgrastimbehandlingen avsluttes eller dosen reduseres dersom leukocyttallet stiger til > 70 x 10⁹/L.

Immunogenisitet

Som for alle terapeutiske proteiner finnes det et potensial for immunogenisitet. Hastigheten på dannelsen av antistoffer mot filgrastim er generelt lav. Binding av antistoffer forekommer som forventet med alle biologiske stoffer, men de har per i dag ikke vært forbundet med nøytraliserende aktivitet.

Aortitt

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter.

Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Advarsler og forsiktighetsregler assosiert med komorbiditeter

Spesielle forsiktighetsregler ved bærere av sigdcellegen og sigdcellesykdom

Sigdcellekriser, i noen tilfeller fatale, har vært rapportert ved bruk av filgrastim hos pasienter som er bærere av sigdcellegen eller med sigdcellesykdom. Leger må utvise forsiktighet når de foreskriver filgrastim til pasienter som er bærere av sigdcellegen eller med sigdcellesykdom.

Osteoporose

Overvåkning av bentetthet kan være indisert hos pasienter som har underliggende osteoporotiske bensykdommer og mottar kontinuerlig behandling med filgrastim i mer enn 6 måneder.

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Filgrastim skal ikke brukes til å øke dosen av cytotoxisk kjemoterapi utover etablert doseringsregime.

Risiko forbundet med økte doser kjemoterapi

Det bør utvises spesiell forsiktighet ved behandling av pasienter med høy dose av kjemoterapi da forbedret tumorresultat ikke er dokumentert, og økte doser av kjemoterapeutiske midler kan føre til økt toksisitet inkludert virkninger på hjerte- og lungefunksjonen, nervesystemet og huden (se forskrivningsinformasjonen til de spesifikke kjemoterapimidlene som brukes).

Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter

Behandling med filgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressiv kjemoterapi. På grunn av muligheten for å få høyere doser kjemoterapi (for eksempel fulle doser etter det foreskrevne regimet) kan pasienten være utsatt for høyere risiko for trombocytopeni og anemi. Regelmessig kontroll av blodplatetall og hematokrit anbefales. Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrasjon av enkle eller kombinerte kjemoterapeutiske midler som kan forårsake alvorlig trombocytopeni.

Det er påvist at bruk av filgrastim-mobiliserte PBPC-er kan redusere graden og varigheten av trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablativ kjemoterapi.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi i bryst- og lungekreftpasienter

I observasjonsstudier etter markedsføring har myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) blitt assosiert med bruk av pegfilgrastim, et legemiddelalternativ til G-CSF-medisin, kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi i bryst- og lungekreftpasienter. En lignende assosiasjon mellom filgrastim og MDS/AML har ikke blitt observert. Bryst- og lungekreftpasienter skal likevel overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Effekten av filgrastim hos pasienter med vesentlig redusert antall myeloide stamceller er ikke studert. Filgrastim virker primært på nøytrofile forløpere for å øke de nøytrofile verdiene. Hos pasienter med redusert antall forløpere kan derfor den nøytrofile responsen bli svakere (som hos pasienter behandlet med omfattende radioterapi eller kjemoterapi, eller som har benmargsinfiltrasjon av tumorer).

Det har tidvis vært rapportert om tilfeller av vaskulære sykdommer, inkludert veno-okklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolumet hos pasienter som gjennomgår høydose kjemoterapi etterfulgt av

transplantasjon.

Det er blitt rapportert om transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) og dødsfall hos pasienter som mottar G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Økt hematopoietisk aktivitet i benmargen som respons på vekstfaktorbehandling er blitt assosiert med transiente unormale funn ved billed-diagnostikk av skjelettet. Dette bør tas med i betraktningen ved tolking av resultater fra billed-diagnostikk av skjelettet.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering

Det finnes ingen prospektive, randomiserte sammenligninger av de to anbefalte mobiliseringsmetodene (filgrastim alene eller i kombinasjon med myelosuppressiv kjemoterapi) innenfor samme pasientpopulasjon. Graden av variasjon mellom individuelle pasienter og mellom laboratorieanalyser av CD34⁺-celler betyr at direkte sammenligninger mellom ulike studier er vanskelig. Det er derfor vanskelig å anbefale en optimal metode. Valg av mobiliseringsmetode bør vurderes i sammenheng med målene for behandlingen for den enkelte pasient.

Tidligere eksponering for cytotoksiske midler

Pasienter som tidligere har gjennomgått svært omfattende myelosuppressiv behandling, vil kanskje ikke vise tilstrekkelig mobilisering av PBPC til å oppnå anbefalt minimum resultat ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg) eller samme grad av akselerasjon i økningen av blodplatetallet.

Enkelte cytotoksiske midler viser særlig toksisitet for den hematopoietiske stamcellepoolen og kan ha en uheldig påvirkning på stamcellemobilisering. Midler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere stamcelletallet dersom de administreres over lengre perioder i forkant av forsøk på stamcellemobilisering. Bruk av melfalan, karboplatin eller BCNU sammen med filgrastim har imidlertid vist seg å ha en positiv effekt på stamcellemobilisering. Når en PBPC-transplantasjon planlegges, anbefales det å planlegge prosedyren for stamcellemobilisering på et tidlig stadium av behandlingen. Det bør vies særlig oppmerksomhet mot antall stamceller som er mobilisert hos slike pasienter før det gis høydose kjemoterapi. Dersom resultatene ikke er tilstrekkelige, målt etter kriteriene ovenfor, bør det vurderes andre behandlingsformer som ikke krever stamcellestøtte.

Vurdering av stamcelleresultat

Ved vurdering av antall stamceller som er høstet hos pasienter behandlet med filgrastim, bør det legges særlig vekt på metoden for kvantifisering. Resultatene av flow-cytometrianalyser for antall CD34⁺ celler varierer avhengig av hvilken presisjon den benyttede metoden har, og anbefalinger med hensyn til tall basert på studier utført i andre laboratorier, må derfor tolkes med forsiktighet.

Statistiske analyser av forholdet mellom antall CD34⁺-celler som ble re-infusert og hastigheten på nydannelsen av blodplater etter høydose kjemoterapi indikerer et komplekst, men kontinuerlig forhold.

Anbefalingen om et minimumsresultat på $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg er basert på publiserte erfaringer som har resultert i tilstrekkelig hematologisk rekonstitusjon. Resultater over dette minimum synes å sammenfalle med en raskere bedring, mens lavere tall sammenfaller med en langsommere bedring.

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering av PBPC gir ingen direkte kliniske fordeler for normale donorer og bør bare vurderes med tanke på allogen stamcelletransplantasjon.

PBPC-mobilisering bør bare vurderes hos donorer som tilfredsstillende normale kliniske og

laboratoriemessige utvelgelseskriterier for stamcelledonasjon. Særlig oppmerksomhet bør utvises for hematologiske verdier og infeksjonssykdommer.

Sikkerhet og effekt for filgrastim hos normale donorer < 16 år eller > 60 år er ikke vurdert.

Forbigående trombocytopeni (platetall < $100 \times 10^9/L$) etter bruk av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35% av studiepersonene. Blant disse ble det rapportert om to tilfeller med platetall < $50 \times 10^9/L$ som følge av leukafereseprosedyren.

Dersom det er behov for mer enn én leukaferese, bør man være særlig oppmerksom på donorer med platetall < $100 \times 10^9/L$ før leukaferese; generelt skal ikke aferese utføres ved platetall < $75 \times 10^9/L$. Leukaferese bør ikke utføres hos donorer som står på antikoagulantia eller som har kjente koagulasjonsforstyrrelser.

Donorer som får G-CSF for PBPC-mobilisering, bør monitoreres til de hematologiske verdiene normaliseres.

Spesielle forholdsregler hos mottakere av allogene PBPC-er mobilisert med filgrastim

Tilgjengelige data indikerer at immunologisk interaksjon mellom allogen PBPC-transplantat og mottakeren kan ha sammenheng med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD, sammenlignet med benmargstransplantasjon.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med SCN

Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som får leukemi eller viser tegn til leukemisk utvikling.

Blodcelletall

Andre blodcelleforandringer kan forekomme, inkludert anemi og forbigående økning av antallet myeloide stamceller, som krever nøye monitorering av celletall.

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

Spesiell forsiktighet bør utvises ved diagnostisering av SCN for å skille dette fra andre hematopoietiske forstyrrelser som aplastisk anemi, myelodysplasi og myeloid leukemi. Fullstendig blodcelletelling med differensialtelling og platetall og en evaluering av benmargsmorfologi og karyotype bør utføres før behandling.

Det var en lav forekomst (ca. 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter i kliniske studier med SCN behandlet med filgrastim. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner forbundet med sykdommen, og en eventuell sammenheng med filgrastimbehandling er ikke fastslått. En undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, viste seg senere ved rutinekontroller å ha abnormiteter, inkludert monosomi 7. Det er foreløpig usikkert om langtidsbehandling av pasienter med SCN vil predisponere pasienter for cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargundersøkelser av pasientene med jevne mellomrom (ca. hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

Årsaker til forbigående nøytropeni, som virusinfeksjoner, må utelukkes.

Hematuri var vanlig, og proteinuri forekom hos et lite antall pasienter. Det bør foretas regelmessige urinprøver for å monitorere disse hendelsene.

Sikkerhet og effekt hos nyfødte og pasienter med autoimmun nøytropeni er ikke dokumentert.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med HIV-infeksjon

Blodcelletall

Absolutt nøytrofiltall (ANC) bør overvåkes nøye, spesielt i løpet av de første ukene med filgrastimbehandling. Enkelte pasienter kan respondere meget raskt på den første dosen filgrastim og få en betydelig økning i nøytrofiltallet. Det anbefales at ANC måles daglig de første 2–3 dagene med filgrastim administrasjon. Deretter anbefales det at ANC måles minst to ganger i uken de første to ukene og deretter én ukentlig eller én gang annenhver uke under vedlikeholdsbehandling. Under periodisk dosering av filgrastim med 30 MU (300 mikrogram)/dag kan det forekomme store variasjoner i pasientens ANC over tid. For å fastslå en pasients bunnverdi eller nadir ANC, anbefales det at det blir tatt blodprøver til ANC-måling umiddelbart før enhver planlagt filgrastimdosering.

Risiko forbundet med økte doser av myelosuppressive legemidler

Behandling med filgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressive legemidler. På grunn av muligheten for å få høyere doser eller et større antall av disse legemidlene med filgrastimbehandling, kan pasienten ha høyere risiko for å utvikle trombocytopeni og anemi. Regelmessig monitorering av blodbildet anbefales (se ovenfor).

Infeksjoner og malignitet som forårsaker myelosuppresjon

Nøytropeni kan skyldes benmargsinfiltrerende opportunistiske infeksjoner som Mycobacterium avium kompleks eller malignitet, som for eksempel lymfom. For pasienter med kjente benmargsinfiltrerende infeksjoner eller malignitet, vurderes egnet behandling av den underliggende tilstanden i tillegg til administrasjon av filgrastim for behandling av nøytropeni. Effekten av filgrastim på nøytropeni forårsaket av benmargsinfiltrerende infeksjon eller malignitet er ikke godt dokumentert.

Hjelpestoffer

Sorbitol (E420)

Zefylti inneholder sorbitol (E420). Pasienter med arvelig fruktoseintoleranse (HFI) må ikke gis dette legemidlet med mindre det er strengt nødvendig

Babyer og barn (under 2 år) er kanskje ennå ikke diagnostisert med arvelig fruktoseintoleranse (HFI). Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst kan være livstruende- og bør være kontraindikert i denne populasjonen med mindre det er et overveldende klinisk behov og ingen alternativer er tilgjengelige.

En detaljert anamnese med hensyn til HFI-symptomer må tas av hver pasient før de får dette legemidlet.

Natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylte sprøyte, dvs. så godt som “natriumfritt”.

Polysorbat 80 (E433)

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte sprøyte. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet og effekt av filgrastim gitt samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi er ikke

fullstendig dokumentert. Filgrastim anbefales ikke gitt i perioden fra 24 timer før og 24 timer etter kjemoterapi på grunn av raskt delende myeloide cellers følsomhet overfor myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi. Foreløpige resultater fra et lite antall pasienter som ble behandlet samtidig med filgrastim og 5-Fluorouracil indikerer at graden av nøytropeni kan forverres.

Mulig interaksjon med andre hematopoietiske vekstfaktorer og cytokiner er hittil ikke undersøkt i kliniske studier.

Da litium bidrar til frigjøring av nøytrofile granulocytter, er det sannsynlig at litium kan forsterke effekten av filgrastim. Det er ikke vist at en slik interaksjon er skadelig selv om denne interaksjonen ikke har vært spesielt undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av filgrastim hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduktiv toksisitet. Økt forekomst av embryotap er observert hos kaniner ved mange ganger den kliniske doseringen og ved maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Det finnes rapporter i faglitteraturen som påviser transplacental passasje av filgrastim hos gravide kvinner.

Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

Amming

Det er ukjent om filgrastim / metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte / spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med filgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Filgrastim påvirker ikke reproduksjonsevne eller fertilitet hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Filgrastim kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Administrering av filgrastim kan føre til svimmelhet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene som kan oppstå under filgrastimbehandling, omfatter: anafylaktiske reaksjoner, alvorlige pulmonale bivirkninger (inkludert interstitiell pneumoni og ARDS), kapillærlekkasjesyndrom, alvorlig splenomegali/miltruertur, utvikling til myelodysplastisk syndrom eller leukemi hos SCN-pasienter, GvHD hos pasienter som mottar allogen benmargstransplantasjon eller transplantasjon av stamceller høstet i perifert blod og sigdcellekrise hos pasienter med sigdcellesykdom.

Bivirkningene som blir rapportert hyppigst, omfatter pyreksi, muskel-/skjelettsmerter (som omfatter skjelettsmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel-/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter), anemi, oppkast og kvalme. I kliniske studier av kreftpasienter var muskel-/skjelettsmerter milde eller moderate hos 10 % og alvorlige hos 3 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Dataene i tabellen under beskriver bivirkninger rapportert fra kliniske studier og spontanerapporter. Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Liste over bivirkninger

MedDRA Organklasse System	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10,000 til < 1/1,000)
Infeksiøse Og parasittære sykdommer		Sepsis Bronkitt Øvre Luftveisinfeksjon Urinveisinfeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Redusert hemoglobin ^e	Leukocytose ^a	Miltruptur ^a Sigdcelleane mi med krise
Forstyrrelse r i immunsyste met			Overfølsomhet Overfølsomhet mot legemidler ^a Transplantat- motvert- sykdom (GvHD) ^b	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsb etingede sykdommer		Nedsatt appetitt ^e Økning i laktatdehydrog enase i blod	Hyperurikemi Økt urinsyre i blodet	Redusert blodsukker Pseudogikt ^a (kondrokalsi nosepyrofosf at) Forstyrrelser i væskevolum
Psykiatriske lidelser		Insomni		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^a	Svimmelhet Hypoastesi Paraestasier		
Karsykdom mer		Hypertension Hypotension	Veno- okklusiv sykdom ^d	Kapillærlekk asjesyndrom ^a Aortitt
Sykdommer I respirasjons organer, thorax og mediastinu M		Hemoptyse Dyspné Hoste ^a Orofaryngeal smerte ^{a,e} Epistaksis	Akutt lungeviktssy ndrom ^a Lungevikt ^a Lungeødem ^a Lungeblødni ng Interstitell lungeviktssy ndrom ^a Lungeinfiltrasjon ^a Hypoksi	

MedDRA Organklasse System	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10,000 til < 1/1,000)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ^{a,e} Oppkast ^{a,e} Kvalme ^a	Smerter i munnen Forstoppelse ^e		
Sykdommer i lever og galleveier		Hepatomegali Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt aspartatamin otransferase Økt gammaglutamyl transferase	
Hud-og underhudssykdommer	Alopesi ^a	Utslett ^a Erytem	Makulopapul øst utslett	Kutan vaskulitt ^a Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskelskjelett systemet ^c	Muskelspasmer	Osteoporose	Redusert ben tetthet Forverring av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Haematuri	Proteinuri	Glomerulonefritt Unormal urin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue ^a Betennelse i slimhinner ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Smerter ^a Asteni ^a Sykdomsfølelse ^e Perifert ødem ^e	Reaksjon på injeksjonsstedet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Reaksjon på transfusjon ^e		

- a. Se pkt. c (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger)
- b. GvHD og dødsfall har blitt rapportert hos pasienter etter allogeen benmargstransplantasjon (se pkt. c)
- c. Omfatter skjelettsmerter, ryggsmert, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter
- d. Etter markedsføring ble det observert tilfeller hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering
- e. Bivirkninger med høyere forekomst hos filgrastim-pasienter sammenlignet med placebo og forbundet med følgesykdom av den underliggende maligniteten eller cytotoxiske kjemoterapien

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylakse, utslett, urtikaria, angioødem, dyspné og hypotensjon, som har oppstått både ved oppstart av eller ved påfølgendebehandling, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Generelt var slike rapporter mer vanlig etter intravenøs -administrasjon. I noen tilfeller har symptomene kommet tilbake ved gjentatt administrering, noe som tyder på en årsakssammenheng. Filgrastim bør avsluttes permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

Pulmonale bivirkninger

I kliniske studier og etter markedsføring er det rapportert om pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell lungesykdom, lungeødem og lungeinfiltrasjon, som i noen tilfeller førte til respirasjonssvikt eller akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS)som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Splenomegali og miltruatur

Tilfeller av splenomegali og miltruatur har blitt rapportert etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruatur var fatale (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert ved bruk av granulocyttkolonistimulerendefaktor. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Kutan vaskulitt

Kutan vaskulitt er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismen for vaskulitt hos pasienter som får filgrastim, er ikke kjent. Ved langtidsbruk er kutan vaskulitt rapportert hos 2 % av SCN-pasienter.

Leukocytose

Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/L$) ble observert hos 41% av donorene og forbigående trombocytopeni (platetall $< 100 \times 10^9/L$) etter filgrastim, og leukaferese ble observert hos 35% av donorene (se pkt. 4.4).

Sweets syndrom

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim.

Pseudogikt (kondrokalsinosepyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalsinosepyrofosfat) er rapportert hos kreftpasienter behandlet med filgrastim.

GvHD

GvHD og dødsfall er rapportert hos pasienter som har fått G-CS Fetter allogene benmargstransplantasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrik populasjon

Data fra kliniske studier med pediatriske pasienter tyder på at sikkerheten og effekten av filgrastim er lik hos både voksne og barn som mottar cytotoxisk kjemoterapi, og viser ingen aldersrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til filgrastim. Den eneste bivirkningen som konsekvent ble rapportert var muskel-skjelettsmerter, noe som ikke avviker fra erfaringen i den voksne populasjonen.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å evaluere bruken av filgrastim hos pediatriske pasienter ytterligere.

Andre spesielle populasjoner

Geriatrisk bruk

Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt hos pasienter over 65 år sammenlignet med yngre voksne pasienter (> 18 år) som mottok cytotoksisk kjemoterapi, og klinisk erfaring har ikke identifisert forskjeller i responsen mellom eldre og yngre voksne pasienter. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å evaluere bruken av filgrastim hos geriatriske pasienter for andre godkjente indikasjoner for filgrastim.

Pediatriske pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Det har vært rapportert tilfeller av redusert bentetthet og osteoporose hos pediatriske pasienter med SCN under kronisk behandling med filgrastim.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde fra om enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V.

4.9 Overdosering

Effektene av en overdosering med filgrastim er ikke fastslått.

Dersom filgrastim-behandlingen seponeres, reduseres vanligvis de sirkulerende nøytrofile granulocyttene med 50% innen 1 til 2 dager, og vender tilbake til normale nivåer innen 1-7 dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Zefylti er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjon og frigjøring av funksjonelle nøytrofile granulocytter fra benmargen. Filgrastim som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsaker en markert økning i antall perifere nøytrofile granulocytter i blodet innen 24 timer, med en mindre økning i monocytter. Hos noen pasienter med SCN kan filgrastim også indusere en mindre økning i antall sirkulerende eosinofiler og basofiler i forhold til baseline; noen av disse pasientene kan ha eosinofili eller basofili allerede før behandlingen. Økningen av antallet nøytrofile granulocytter er doseavhengig ved anbefalt dosering. Nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på filgrastim viser normal eller forsterket funksjon som demonstrert i tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. Etter avsluttet filgrastim-behandling reduseres antallet sirkulerende nøytrofile granulocytter med 50% innen 1 til 2 dager, og går tilbake til normalt nivå innen 1 til 7 dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi fører til betydelig reduksjon av forekomst, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Behandling med filgrastim reduserer signifikant varigheten av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og hospitalisering etter induksjonskjemoterapi for akutt myelogenøs leukemi eller myeloablativ terapi etterfulgt av

benmargstransplantasjon. Forekomsten av feber og dokumenterte infeksjoner ble ikke redusert under noen av forholdene. Feberens varighet ble ikke redusert hos pasienter som gjennomgikk myeloablative behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon.

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoietiske stamceller i perifert blod. Disse autologe perifere stamcellene (PBPCer) kan innhøstes og infuseres etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPCer øker den hematopoietiske restitusjonen og reduserer varigheten av risikoen for hemoragiske komplikasjoner og behov for blodpladetransfusjoner.

Mottakere av allogene perifere stamceller mobilisert med filgrastim opplevde en signifikant raskere hematologisk restitusjon, noe som førte til en signifikant reduksjon i tid for ustøttet forbedring av blodplattetallet, sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie som evaluerte bruk av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutte leukemier antydte en økning i risikoen for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet når G-CSF ble administrert. I en separat retrospektiv internasjonal studie på pasienter med akutte og myelogene leukemier, ble det ikke sett noen effekt vedrørende risikoen for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantatstudier, inkludert resultatene fra ni prospektive, randomiserte studier, 8 retrospektive studier og 1 sakskontrollert studie, påviste ingen effekt vedrørende risiko for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

Tabell 3: Relativ risiko (95% KI) for GvHD og TRM etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon

Relativ risiko (95% KI) for GvHD og TRM etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon					
Publikasjon	Studieperiode	N	Akutt grad II-IV GvHD	Kronisk GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk Retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internasjonal Retrospektiv studie (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analyse inkluderer studier som innebar benmargstransplantasjon i denne perioden; enkelte studier brukte GM-CSF (granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor)

^b Analyse inkluderer pasienter som mottok benmargstransplantasjoner i denne perioden

Bruk av filgrastim for mobilisering av PBPCer hos normale givere før allogen PBPC-transplantasjon

Hos normale givere tillater en dose på 10 mikrogram/kg/dag administrert subkutan i 4 til 5 påfølgende dager en samling av $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg mottakerkroppsvekt hos flertallet av donorene etter to leukafereser (stamcellehøstinger).

Bruk av filgrastim hos pasienter, barn eller voksne, med SCN (alvorlig kongenital, cyklisk og idiopatisk nøytropeni) induserer en vedvarende økning i absolutt nøytrofiltall i perifert blod og en reduksjon av infeksjoner og relaterte hendelser.

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjoner vedlikeholder normale nøytrofiltall slik at planlagt dosering av antivirale midler og/eller andre myelosuppressive legemidler kan opprettholdes. Det er ingen dokumentasjon for at pasienter med HIV-infeksjon som behandles med filgrastim får økt HIV-replikasjon.

I likhet med andre hematopoietiske vekstfaktorer har G-CSF vist in vitro stimulerende egenskaper på

humane endoteliale celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er påvist at filgrastim clearance følger første-ordens farmakokinetikk etter både subkutan og intravenøs administrasjon. Serum eliminasjons halveringstid for filgrastim er ca. 3,5 timer, med en clearance hastighet på ca. 0,6 mL/min/kg. Kontinuerlig infusjon med filgrastim over en periode på opptil 28 dager til pasienter under restitusjon etter autolog benmargstransplantasjon, ga ingen dokumentasjon for legemiddelakkumulering og sammenlignbare eliminasjons halveringstider. Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, både ved intravenøs og subkutan administrasjon. Etter subkutan administrasjon av anbefalt dose, ble serumkonsentrasjonene vedlikeholdt på over 10 ng/mL i 8 til 16 timer. Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 mL/kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Filgrastim ble studert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering med opptil 1 års varighet, som viste endringer som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkningene, herunder økte leukocytter, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær granulopoese og splenomegali. Alle disse endringene ble reversert etter seponering av behandlingen.

Effektene av filgrastim på prenatal utvikling er studert hos rotter og kaniner. Intravenøs (80 mikrogram/kg/dag) administrasjon av filgrastim til kaniner i organogenesen medførte maternal toksisitet, og det ble observert økt spontanabortering, abort etter implantering og redusert gjennomsnittlig levende kullstørrelse og fostervekt.

Basert på data rapportert for et annet filgrastimlegemiddel tilsvarende referansepreparatet, ble det observert sammenlignbare funn pluss økte føtale misdannelser ved 100 mikrogram /kg/dag, en maternalt toksisk dose som tilsvarte en systemisk eksponering på omkring 50–90 ganger de eksponeringene som ble observert hos pasienter behandlet med den kliniske dosen på 5 mikrogram/kg/dag. Nivået for ikke- observerte bivirkninger for embryoføtal toksisitet i denne studien var 10 mikrogram/kg/dag, noe som tilsvarer en systemisk eksponering på omkring 3– 5 ganger de eksponeringene som ble observert hos pasienter behandlet med klinisk dose.

Hos gravide rotter ble det ikke observert maternal eller føtal toksisitet ved doser opptil 575 mikrogram/kg/dag.

Avkom av rotter som fikk filgrastim i perinatal periode og ammeperiode viste forsinket eksternt differensiering og vekstretardasjon (≥ 20 mikrogram/kg/dag) og lett redusert overlevelsesrate (100 mikrogram/kg/dag).

Filgrastim hadde ingen observert effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumacetat
Sorbitol (E240)
Polysorbat 80 (E433)
Vann til injeksjonsvæsker
Nitrogengass

6.2 Uforlikeligheter

Zefylti skal ikke fortynnes med natriumklorid 9 mg/mL (0,9%) injeksjonsvæske.

Fortynnet filgrastim kan adsorberes til glass og plastmaterialer, med mindre det er fortynnet i glukose 50 mg/mL (5%) løsning (se pkt. 6.6).

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6

6.3 Holdbarhet

3 år

Kjemisk og fysisk stabilitet for den fortynnede infusjonsvæsken under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 °C-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes med en gang har brukeren ansvar for oppbevaringstider og forhold før bruk, som normalt ikke skal være mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarheten og for ambulant bruk, kan pasienten fjerne produktet fra kjøleskapet og oppbevare det ved romtemperatur (ikke over 25 °C) i én enkelt periode på opptil 72 timer. På slutten av denne perioden skal ikke produktet settes tilbake i kjøleskapet og skal kastes.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glass forhåndsfylt sprøyte med en permanent festet kanyle av rustfritt stål i spissen og trykte markeringer for graderinger fra 0,1 mL til 1 mL (større graderinger ved 0,1 mL og mindre graderinger ved 0,025 mL opp til 1 mL)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,5 mL oppløsning.

Zefylti er tilgjengelig som enhetspakninger som inneholder 1 ferdigfylt sprøyte og 5 ferdigfylte sprøyter, med eller uten nålebeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Løsningen bør inspiseres visuelt før bruk. Kun klare løsninger uten partikler skal brukes.

Zefylti inneholder ikke konserveringsmiddel. Med tanke på den mulige risikoen for mikrobiell kontaminering, er Zefylti ferdigfylte sprøyter kun til engangsbruk.

Fortynning før administrering (valgfritt)

Ved behov kan Zefylti fortynnes i 5% glukose.

Fortynning til en sluttkonsentrasjon mindre enn 0,2 MU/mL (2 mikrogram/mL) anbefales ikke på noe tidspunkt.

For pasienter som behandles med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MU/mL (15 mikrogram/mL) per mL, må humant serumalbumin (HSA) tilsettes til en sluttkonsentrasjon på 2 mg/mL.

Eksempel: i et endelig injeksjonsvolum på 20 mL skal totaldose med filgrastim på mindre enn 30 MU(300 mikrogram) tilsettes 0,2 mL humant albumin Ph. Eur. 200 mg/mL (20%).

Ved fortynning i 5% glukoseløsning er Zefylti kompatibel med glass og polypropylen.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålbeskyttelsen dekker til nålen etter injeksjonen for å forhindre nålstikkskader. Dette påvirker ikke den normale funksjonen til sprøyten. Press stemplet sakte og jevnt ned til hele dosen er gitt, og det ikke er mulig å presse stemplet lenger ned. Fjern sprøyten fra pasienten mens du opprettholder presset på stemplet. Nålbeskyttelsen vil dekke til nålen når stemplet slippes løs.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålbeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten uten nålbeskyttelse bør administreres under tilsyn av en lege.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8 MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

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 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 February 2025

10 OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zefylti 30 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte på 0,5 mL inneholder 30 MU filgrastim (0,6 mg/mL).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumacetat, polysorbat 80 (E433), sorbitol (E420), nitrogengass og vann til injeksjonsvæsker. Se
brosjyren for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse.

5 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse.

5 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun for engangsbruk.

Subkutan eller intravenøs bruk.

Ikke rist.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt. Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Zefylti 30 MU/0,5 mL

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE MED NÅLEBESKYTTELSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zefylti 30 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim
s.c. eller i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 mL

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zefylti 48 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte på 0,5 mL inneholder 48 MU filgrastim (0,96 mg/mL).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumacetat, polysorbat 80 (E433), sorbitol (E420), nitrogengass og vann til injeksjonsvæsker. Se
brosjyren for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse.

5 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse.

5 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun for engangsbruk.

Subkutan eller intravenøs bruk.

Ikke rist.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt. Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Zefylti 48 MU/0,5 mL

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE MED NÅLEBESKYTTELSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zefylti 48 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim
s.c. eller i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 mL

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zefylti 30 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Zefylti 48 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
filgrastim

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Zefylti er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zefylti
3. Hvordan du bruker Zefylti
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zefylti
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zefylti er og hva det brukes mot

Zefylti er en vekstfaktor for hvite blodceller (granulocyttkolonistimulerende faktor) og tilhører en gruppe legemidler som kalles cytokiner. Vekstfaktorer er proteiner som produseres naturlig i kroppen, men som også kan fremstilles bioteknologisk til medisinsk bruk. Zefylti virker ved å stimulere benmargen til å produsere flere hvite blodceller.

En reduksjon i antallet hvite blodceller (nøytropeni) kan oppstå av flere årsaker og gjør kroppen din mindre motstandsdyktig mot infeksjoner. Zefylti stimulerer benmargen til å produsere nye hvite celler raskt.

Zefylti kan brukes:

- til å øke antallet hvite blodceller etter behandling med kjemoterapi, for å forebygge infeksjoner;
- til å øke antallet hvite blodceller etter en benmargstransplantasjon, for å forebygge infeksjoner;
- før høydose kjemoterapi for å stimulere benmargen til å produsere flere stamceller som kan samles opp og gis tilbake til deg etter behandling. Disse kan tas fra deg eller fra en donor. Stamcellene går så tilbake i benmargen og produserer blodceller.
- til å øke antallet hvite blodceller, dersom du lider av alvorlig kronisk nøytropeni (reduisert antall hvite blodceller), for å forebygge infeksjoner.
- hos pasienter med avansert HIV-infeksjon for å bidra til å redusere risikoen for infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Zefylti

Bruk ikke Zefylti

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Zefylti.

Gi legen din beskjed før behandlingen starter dersom du har:

- sigdcelleanemi, da dette legemidlet kan forårsake sigdcellekrise.
- benskjørhet (osteoporose).

Snakk med legen din umiddelbart under behandling med Zefylti dersom du:

- får plutselige tegn på allergi, for eksempel utslett, kløe eller elveblest på huden, hevelser i ansiktet, på leppene, på tungen eller på andre deler av kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller vanskeligheter med å puste, ettersom dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- opplever hevelse i ansiktet eller anklene, blod i urinen eller brun-farget urin eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig (glomerulonefritt).
- får smerter i øvre, venstre del av magen, smerter under venstre ribben eller ytterst på venstre skulder (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller mulig sprukket milt).
- merker uvanlige blødninger eller blåmerkedannelse (dette kan være symptomer på redusert antall blodplater (trombocytopeni), noe som reduserer blodets evne til å koagulere).

Betennelse i aorta (den store blodåren som transporterer blod fra hjertet til kroppen) er sjelden rapportert hos kreftpasienter og friske donorer. Dette er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmarter og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Tap av respons på filgrastim

Hvis du opplever tap av respons eller at du ikke opprettholder responsen på filgrastimbehandlingen vil legen undersøke årsakene til dette, blant annet om du har utviklet antistoffer som nøytraliserer effekten av filgrastim.

Legen ønsker kanskje å følge deg opp ekstra nøye, se avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Dersom du er en pasient med alvorlig kronisk nøytropeni, kan du ha risiko for å utvikle blodkreft (leukemi, myelodysplastisk syndrom (MDS)). Du bør snakke med legen din om risikoen for å utvikle blodkreft og om hvilke tester som må tas. Hvis du utvikler eller det er sannsynlig at du kommer til å utvikle blodkreft, skal du ikke bruke Zefylti, med mindre du får beskjed om dette av legen din.

Hvis du er stamcelledonor, må du være mellom 16 og 60 år.

Vær spesielt forsiktig med bruk av andre legemidler som stimulerer hvite blodceller

Zefylti tilhører en gruppe legemidler som stimulerer produksjonen av hvite blodceller. Helsepersonellet skal alltid registrere nøyaktig hvilket legemiddel du bruker.

Andre legemidler og Zefylti

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Zefylti er ikke testet på gravide eller ammende kvinner.

Zefylti anbefales ikke under graviditet.

Det er viktig å fortelle legen din hvis du:

- er gravid eller ammer,
- tror du kan være gravid eller
- planlegger å bli gravid.

Hvis du blir gravid under behandling med Zefylti, må du informere legen din. Med mindre legen din gir deg en annen beskjed, må du slutte å amme når du bruker Zefylti.

Kjøring og bruk av maskiner

Zefylti kan ha en liten påvirkning på evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Det anbefales at du venter og ser hvordan du føler deg etter at du har tatt dette legemidlet før du kjører eller bruker maskiner.

Zefylti inneholder natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ferdigfylte sprøyte, og er så godt som "natriumfritt".

Zefylti inneholder polysorbat 80 (E433)

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte sprøyte. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen din dersom du har noen kjente allergier.

Zefylti inneholder sorbitol (E420)

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol (E420) i hver mL.

Sorbitol (E420) er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informerer legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

3. Hvordan du bruker Zefylti

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan gis Zefylti og hvor mye skal jeg ta?

Zefylti gis vanligvis som en daglig injeksjon i vevet rett under huden (subkutan injeksjon). Det kan også gis som en daglig, langsom injeksjon i en blodåre (intravenøsinfusjon). Vanlig dose varierer avhengig av sykdommen din og vekten din. Legen din forteller deg hvor mye Zefylti du skal ta.

Pasienter som får benmargstransplantasjon etter kjemoterapi:

Du vil vanligvis få din første dose med Zefylti minst 24 timer etter kjemoterapien og minst 24 timer

etter at du fikk benmargstransplantasjon.

Du, eller personer som pleier deg, kan få opplæring i hvordan man gir subkutane injeksjoner slik at du kan fortsette med behandlingen hjemme. Du må imidlertid ikke forsøke dette med mindre du først har blitt riktig opplært av helsepersonellet som behandler deg.

Hvor lenge må jeg ta Zefylti?

Du må ta Zefylti inntil antallet hvite blodceller i kroppen din er normalt igjen. Blodprøver vil tas regelmessig for å overvåke antallet hvite blodceller i kroppen din. Legen din vil fortelle deg hvor lenge du må ta Zefylti.

Bruk hos barn

Zefylti brukes i behandling av barn som får kjemoterapi eller som har et alvorlig lavt antall hvite blodceller (nøytropeni). Doseringen for barn som får kjemoterapi er den samme som for voksne.

Dersom du tar for mye av Zefylti

Ikke øk dosen du har fått av legen din. Hvis du tror du har injisert mer enn du burde, kontakt legen din så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta Zefylti

Hvis du har glemt å ta en injeksjon eller du har injisert for lite, må du kontakte legen din så raskt som mulig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din umiddelbart under behandlingen:

- dersom du får en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylaksi), hudutslett, kløende utslett (urtikaria), opphovning av ansiktet, leppene, munnen, tungen eller halsen (angioødem) og kortpustethet (dyspné).
- dersom du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)).
- dersom du får nyreskade (glomerulonefritt). Det har blitt observert nyreskade hos pasienter som har fått filgrastim. Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever hevelse i ansiktet eller anklene, blod i urinen eller brun urin eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig.
- hvis du opplever noe av de følgende eller en kombinasjon av de følgende bivirkningene:
 - hevelse eller hovenhet, noe som kan være forbundet med mindre hyppig vannlating, pustevansker, hevelse i mageregion og metthetsfølelse, og en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt. Det kan være symptomer på en lidelse som kalles "kapillærlekkasjesyndrom" som fører til at blod lekker fra de mindre blodkarene inn i kroppen din og krever øyeblikkelig legehjelp.
- dersom du har noen av eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:
 - feber eller skjelvinger eller en følelse av å være veldig kald, høy hjerterytme, forvirring eller desorientering, kortpustethet, ekstreme smerter eller ubehag og klam eller svett hud. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles «sepsis» (også kalt blodforgiftning), en kraftig infeksjon som gir hele kroppen en betennelsesreaksjon som kan være livstruende og krever øyeblikkelig medisinsk behandling.
- dersom du får smerter i øvre, venstre del av magen, smerter under venstre ribben eller smerter ytterst på skulderen, da det kan være et problem med milten (forstørret milt (splenomegali) eller sprukket milt).

- dersom du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Legen kan ta regelmessige urinprøver hvis du opplever denne bivirkningen, eller hvis det blir funnet proteiner i urinen din (proteinuri).

En vanlig bivirkning ved bruk av Filgrastim er smerter i muskler eller knokler (muskel- og skjelettsmerter) som kan lindres ved å ta vanlige smertelindrende legemidler (analgetika). Hos pasienter som gjennomgår stamcelle- eller benmargstransplantasjon, kan transplantat-mot-vertsykdom (GvHD) forekomme. Dette betyr at donorcellene reagerer på pasienten som mottar transplantatet. Tegn og symptomer omfatter utslett på håndflatene eller under føttene og sår i munnen, magen, leveren, huden eller øynene, lungene, skjede og ledd.

Hos normale stamcelledonorere kan man se en økning i antallet hvite blodceller (leukocytose) og en reduksjon i antallet trombocytter, og disse vil bli overvåket av legen din.

Svært vanlige bivirkninger (kan berøre mer enn 1 av 10 personer):

- redusert antall blodplater som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni)
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- hodepine
- diaré
- oppkast
- kvalme
- uvanlig hårfall eller tynnere hår (alopesi)
- tretthet (fatigue)
- sårhet og hevelse i slimhinnen i fordøyelseskanalen som går fra munnen til endetarmsåpningen (slimhinnebetennelse)
- feber (pyreksi)

Vanlige bivirkninger (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene (bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt appetitt
- søvnproblemer (insomni)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet i sanseorgan, spesielt i huden (hypoestesi)
- prikking eller nummenhet i hendene eller føttene (parestesier)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- hoste opp blod (hemoptyse)
- smerter i munnen og halsen (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistaksis)
- forstoppelse
- smerter i munnen
- forstørrelse av leveren (hepatomegali)
- utslett
- rød hud (erytem)
- muskelspasmer
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell sykdomsfølelse (malaise)

- hevelse i hendene og føttene (perifert ødem)
- økning av visse typer enzymer i blodet
- endringer i blodsammensetningen
- reaksjon på transfusjon

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

- økning i antall hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avstøtning av transplantert benmarg (transplantat-mot-vert-sykdom)
- høye nivåer av urinsyre i blodet, noe som kan gi gikt (hyperurikemi) (økt urinsyre i blodet)
- leverskade forårsaket av blokkering av de små venene i leveren (veno-okklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, noe som fører til kortpustethet (pustesvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale funn på røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrering)
- lungeblødning
- mangel på oksygenopptak i lungene (hypoksi)
- klumpete hudutslett (makulopapuløst utslett)
- sykdom som forårsaker tap av beintetthet, gjør dem svakere, mer skrøpelige og utsatt for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

Sjeldne bivirkninger (kan berøre inntil 1 av 1000 personer):

- kraftig smerter i skjelett, bryst, mage eller ledd (sigdcelleanemi med krise)
- plutselig, livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- smerter og hevelse i ledd, tilsvarende gikt (pseudogikt)
- en endring i hvordan kroppen regulerer væsker i kroppen som kan føre til oppblåsthet (forstyrrelser i væskevolum)
- betennelse i blodkarene i huden (kutan vaskulitt)
- plommefargede, hovne, smertefulle sår på armer/ben, noen ganger i ansikt og nakke kombinert med feber (Sweets syndrom)
- forverring av leddgikt
- unormal endring i urinen
- redusert beintetthet
- betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Se avsnitt 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zefylti

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den utvendige esken etter Utløpsdato eller på den ferdigfylte sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten

i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarheten og for ambulant bruk, kan pasienten fjerne produktet fra kjøleskapet og oppbevare det ved romtemperatur (ikke over 25 °C) i én enkelt periode på opptil 72 timer. På slutten av denne perioden skal ikke produktet settes tilbake i kjøleskapet og skal kastes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis det er uklart eller grumset eller det er partikler i det.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zefylti

- Zefylti 30 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning: hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 millioner enheter (MU), 300 mikrogram filgrastim i 0,5 mL (tilsvarende 0,6 mg/mL).
- Zefylti 48 MU/0,5 mL injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning: hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner enheter (MU), 480 mikrogram filgrastim i 0,5 mL (tilsvarende 0,96 mg/mL).
- Andre innholdsstoffer er natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 80 (E433), nitrogengass og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2 "Zefylti inneholder sorbitol (E420), polysorbat 80 (E433) og natrium"

Hvordan Zefylti ser ut og innholdet i pakningen

Zefylti er en klar fargeløs eller svakt gulaktig oppløsning til injeksjon/infusjon i en ferdigfylt glasssprøyte med injeksjonskanyle (rustfritt stål) med nålebeskyttelse og uten nålebeskyttelse.

Zefylti er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 og 5 ferdigfylte sprøyter (med nålebeskyttelse og uten nålebeskyttelse).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

ARROW GENERIQUES
Phone: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Generis Farmaceutica S. A
Phone: +351 21 4967120

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

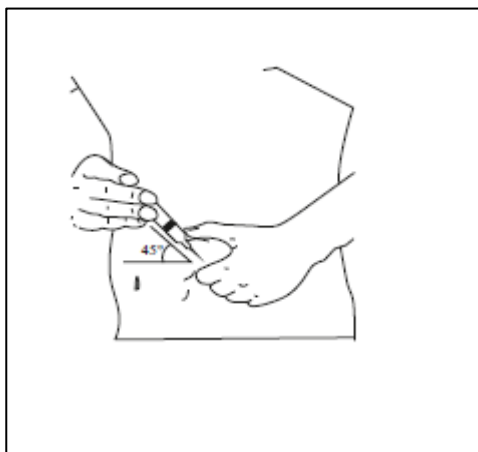
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv.

Denne delen inneholder informasjon om hvordan du gir deg selv en injeksjon med Zefylti. **Det er viktig at du ikke prøver å gi deg selv injeksjonen med mindre du har fått spesialopplæring fra legen eller sykepleieren din.** Zefylti er utstyrt med et nålevern, og du vil bli vist hvordan du bruker dette av legen eller sykepleieren din. Hvis du er usikker på om du skal gi injeksjonen eller du har spørsmål, spør legen eller sykepleieren din om hjelp.

1. Vask hendene dine.
2. Ta sprøyten ut av pakken og fjern beskyttelseshetten fra injeksjonsnålen. Sprøyter er innlagt med graderingsringer for å muliggjøre delvis bruk om nødvendig. Hver graderingsring tilsvarer et volum på 0,025 mL. Hvis delvis bruk av en sprøyte er nødvendig, fjern uønsket oppløsning før injeksjon.
3. Sjekk utløpsdatoen på etiketten på den ferdigfylte sprøyten (EXP). Ikke bruk den hvis datoen har passert den siste dagen i måneden som vises.
4. Sjekk utseendet til Zefylti. Det må være en klar og fargeløs væske. Hvis det er misfarging, uklarhet eller partikler i den, må du ikke bruke den.
5. Rengjør huden på injeksjonsstedet med en alkoholserviett.
6. Lag en hudfold ved å klype huden mellom tommel og pekefinger.
7. Sett nålen inn i hudfolden med en rask, fast handling.



8. Hold huden i klem, trykk stampelet sakte og jevnt ned til hele dosen er gitt og stampelet ikke kan trykkes lenger ned. Ikke slipp trykket på stampelet.
 9. Etter å ha injisert væsken, fjern sprøyten fra huden mens du holder trykket på stampelet og slipp deretter huden.
 10. Slipp stampelet. Nålebeskyttelsen vil raskt bevege seg for å dekke nålen.
 11. Kast ubrukt produkt eller avfall. Bruk kun hver sprøyte til én injeksjon.
-

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Løsningen bør inspiseres visuelt før bruk. Kun klare løsninger uten partikler skal brukes. Før bruk, undersøk sprøyten og bruk kun hvis den er helhetlig og det ikke finnes sprekker, eller tegn på brudd, kanylebeskyttelsen er intakt og ordentlig festet, og kanylen ikke er eksponert/bøyd.

Utsikt eksponering for frysetemperaturer påvirker ikke stabiliteten til Zefylti negativt.

Zefylti-sprøyter er kun til engangsbruk.

Fortynning før administrering (valgfritt)

Om nødvendig kan Zefylti fortynnes i glukose 50 mg/mL (5%) løsning. Zefylti må ikke fortynnes med natriumkloridløsninger.

Fortynning til en sluttkonsentrasjon $< 0,2$ MU/mL (2 mikrogram/mL) anbefales ikke på noe tidspunkt.

For pasienter behandlet med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner $< 1,5$ MU/mL (15 mikrogram/mL), bør humant serumalbumin (HSA) tilsettes til en sluttkonsentrasjon på 2 mg/mL.

Eksempel: I et sluttvolum på 20 mL bør totale doser filgrastim mindre enn 30 MU (300 mikrogram) gis med 0,2 mL humant serumalbumin 200 mg/mL (20%) løsning Ph.Eur. lagt til.

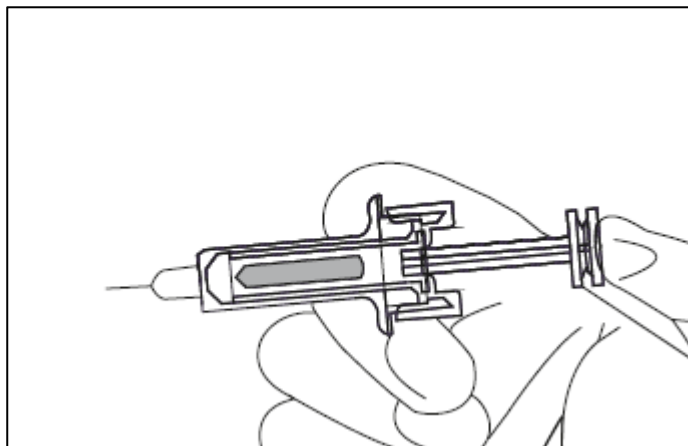
Når det fortynnes i glukose 50 mg/mL (5%) løsning, er filgrastim kompatibel med glass og polypropylen.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk av den fortynnede infusjonsoppløsningen er vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold .

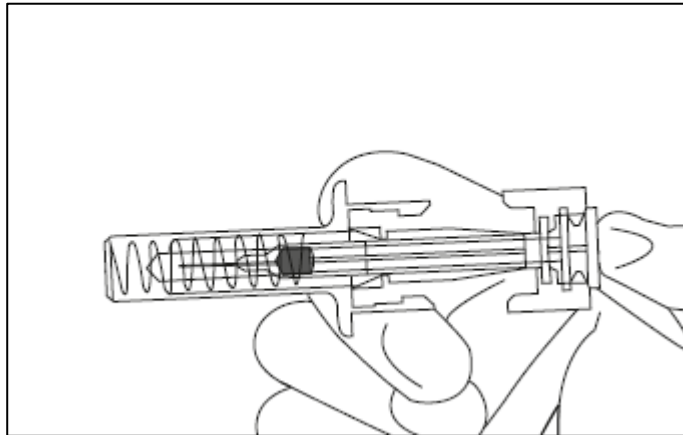
Bruk av ferdigfylt sprøyte med UltraSafe Passive Needle Guard

Den ferdigfylte sprøyten har en UltraSafe nålebeskyttelse festet for å beskytte mot nålestikk skade. Når du håndterer den ferdigfylte sprøyten, hold hendene bak kanylen.

1. Utfør injeksjonen ved å bruke teknikken beskrevet ovenfor.
2. Trykk ned stampelet mens du tar tak i fingerflensen til hele dosen er gitt. Den passive nålebeskyttelsen vil IKKE aktiveres med mindre HELE dosen er gitt.



3. Fjern sprøyten fra huden din, slipp deretter stempelet og la kanylen bevege seg oppover til hele kanylen er beskyttet og låses på plass.



Avhending

Eventuelt ubrukt produkt eller avfallsmateriale skal destrueres i henhold til lokale krav.