

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zefylyti 30 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce
Zefylyti 48 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zefylyti 30 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

Każdy mL roztworu zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 600 mikrogramom [μg]) filgrastymu*.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j. (co odpowiada 300 μg) filgrastymu w 0,5 mL (0,6 mg/mL).

Zefylyti 48 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

Każdy mL roztworu zawiera 96 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 960 mikrogramom [μg]) filgrastymu*.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln j. (co odpowiada 480 μg) filgrastymu w 0,5 mL (0,96 mg/mL).

*Filgrastym (rekombinowany metionylowany ludzki czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) jest wytwarzany w komórkach *Escherichia coli* techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mL roztworu zawiera 0,04 mg polisorbátu 80 (E433) oraz 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

Przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zefylyti jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Zefylti są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zefylti jest wskazany w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U pacjentów, dzieci lub dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, przewlekłe podawanie produktu Zefylti jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości występowania i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Zefylti jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC $\leq 1 \times 10^9/L$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, w sytuacji gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Dawkowanie

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 ml/j. ($5 \mu g$)/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podać co najmniej 24 godzin po chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę $230 \mu g/m^2$ pc./dobę (4 do $8,4 \mu g/kg$ mc./dobę) podawaną podskórnie.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu stosowanej chemioterapii cytotoksycznej.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną zazwyczaj 1 do 2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofilów. Jednak, aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Nie zaleca się przedwczesnego przerwania leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów.

Sposób podawania

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy w postaci infuzji dożylniej codziennie przez 30 minut (patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylnie może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku kostnego

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę produktu Zefylti należy podać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej oraz co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru liczby neutrofilów dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów według następującego schematu:

Tabela 1: dobową dawkę filgrastymu w zależności od zmian liczby neutrofilów

Liczba neutrofilów	Dostosowanie dawki produktu Zefylti
> 1 x 10 ⁹ /L przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć dawkę do 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1 x 10 ⁹ /L przez 3 kolejne dni	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1 x 10 ⁹ /L w okresie leczenia, dawkę produktu Zefylti należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	
ANC = całkowita liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)	

Sposób podawania

Filgrastym można podawać w postaci trwającej 30 minut lub 24 godziny infuzji dożylniej lub w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej. Produkt leczniczy Zefylti należy rozcieńczyć w 20 mL 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

Mobilizacja PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed autogenicznym przeszczepieniem PBPC

Dawkowanie

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę, przez 5 do 7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w dniu 5. i 6. są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę, począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i jej normalizacji. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC zwiększy się z < 0,5 x 10⁹/L do > 5 x 10⁹/L. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

Sposób podawania

Podawanie filgrastymu w monoterapii w celu mobilizacji PBPC:

Filgrastym można podawać w postaci trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej lub w postaci wstrzyknięcia podskórnego. W przypadku infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 mL roztworu glukozy o stężeniu 5% (patrz punkt 6.6).

Podawanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej:

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepieniem PBPC

Dawkowanie

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 1 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę przez 4 do 5 kolejnych dni. Leukaferęzę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować do dnia 6., jeśli jest to konieczne, tak by możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy.

Sposób podawania

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (ang. severe chronic neutropenia, SCN)

Dawkowanie

Neutropenia wrodzona

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j. (12 µg)/kg mc./dobę w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych.

Dostosowanie dawki

Filgrastym należy podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym $1,5 \times 10^9/L$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów, konieczne jest długotrwałe codzienne podawanie leku. Po 1 do 2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1 do 2 tygodni, tak by średnia liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/L$ a $10 \times 10^9/L$. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki $\leq 24 \mu g/kg$ mc./dobę. Nie określono długoterminowego bezpieczeństwa stosowania filgrastymu w dawce większej niż $24 \mu g/kg$ mc./dobę u pacjentów z SCN.

Sposób podawania

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Dawkowanie

Odwrócenie neutropenii:

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 0,1 mln j. (1 µg)/kg mc./dobę i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j. (4 µg)/kg mc./dobę. Lek należy podawać do chwili, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($ANC > 2 \times 10^9/L$). W badaniach klinicznych u ponad 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów (< 10%) dla odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę.

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów:

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j. (300 µg)/dobę. Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów u pacjenta, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości $2 \times 10^9/L$. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j. (300 µg)/dobę przez 1 do 7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej $2 \times 10^9/L$, a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości $ANC > 2 \times 10^9/L$ może być konieczne długotrwałe podawanie leku.

Sposób podawania

Odwrócenie neutropenii lub utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów: Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy wiekowej i dlatego nie można sformułować specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u osób z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki leku.

Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów uczestniczących w programie badawczym dotyczącym SCN stanowiły osoby w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, której większość stanowili pacjenci z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu SCN.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla wszystkich wskazań

Nadwrażliwość

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, występujące po rozpoczęciu lub podczas leczenia. U pacjentów z klinicznie istotną nadwrażliwością należy trwale zaprzestać podawania filgrastymu. Nie należy podawać filgrastymu pacjentom z nadwrażliwością na pegfilgrastym lub filgrastym w wywiadzie.

Działania niepożądane w obrębie płuc

Po podaniu G-CSF zgłaszano działania niepożądane w obrębie płuc, zwłaszcza śródmiąższową chorobę płuc. Zwiększone ryzyko może wystąpić u pacjentów z ostatnio zaobserwowanymi naciekami w płucach lub zapaleniem płuc. Wystąpienie objawów płucnych, takich jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Kłębuszkowe zapalenie nerek

U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym zgłaszano występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek. Na ogół objawy kłębuszkowego zapalenia nerek ustępowały po zmniejszeniu dawki filgrastymu i pegfilgrastymu lub zaprzestaniu ich podawania. Zaleca się regularne przeprowadzanie badania ogólnego moczu.

Zespół przeziąkania włóściczek

Po podaniu G-CSF zgłaszano występowanie zespołu przeziąkania włóściczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS), który może zagrażać życiu, jeśli jego leczenie jest opóźnione i który charakteryzuje się objawami takimi jak niedociśnienie tętnicze, hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi. Pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przeziąkania włóściczek, należy ściśle kontrolować oraz rozpocząć standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Powiększenie i pęknięcie śledziony

Po zastosowaniu filgrastymu zarówno u pacjentów, jak i u zdrowych dawców obserwowano na ogół przebiegające bezobjawowo przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. Dlatego należy uważnie monitorować wielkość śledziony (np. w badaniu fizykalnym, ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części barku. Zmniejszenie dawki filgrastymu powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony u pacjentów z przewlekłą neutropenią, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii.

Wzrost komórek nowotworowych

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro*. Podobne działanie można również zaobserwować *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Zespół mielodysplastyczny lub przewlekła białaczka szpikowa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową. Nie zaleca się stosowania filgrastymu przy tych chorobach. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ostra białaczka szpikowa

Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML), podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności podawania filgrastymu *de novo* u pacjentów w wieku < 55 lat z ostrą białaczką szpikową i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17) i inv(16)].

Małopłytkowość

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano przypadki małopłytkowości. W związku z tym u pacjentów należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi, szczególnie podczas pierwszych kilku tygodni leczenia filgrastymem. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki filgrastymu u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, u których rozwinęła się małopłytkowość (liczba płytek krwi < 100 x 10⁹/L).

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów z nowotworem otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) zaobserwowano liczbę białych krwinek wynoszącą 100 x 10⁹/L lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Jednak, biorąc pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż 50 x 10⁹/L po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jeśli podczas podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC liczba leukocytów będzie większa niż > 70 x 10⁹/L, filgrastym należy odstawić lub zmniejszyć jego dawkę.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek leczniczych, możliwe jest wystąpienie immunogenności. Częstość powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko filgrastymowi jest ogólnie mała. Jak w przypadku wszystkich biologicznych produktów leczniczych, spodziewane jest powstanie przeciwciał wiążących; jednak jak dotąd nie zaobserwowano, aby miały one właściwości neutralizujące.

Zapalenie aorty

Zapalenie aorty zgłaszano po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Zaobserwowane objawy obejmują gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek). W większości przypadków zapalenie aorty zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej i zwykle ustępowało ono po odstawieniu G-CSF. Patrz również punkt 4.8.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z chorobami współistniejącymi

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni zachować ostrożność, przepisując filgrastym pacjentom z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Osteoporoza

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami przebiegającymi z osteoporozą, którzy otrzymują ciągłe leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy, może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworem złośliwym

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi pozaustalone schematy dawkowania.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapeutyku

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapeutyki w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, aby takie postępowanie korelowało z lepszymi wynikami leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Wpływ chemioterapii na erytrocyty i trombocyty

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapeutyków o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapeutyku (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego chemioterapeutykami, o których wiadomo, że wywołują ciężką małopłytkowość.

Wykazano, że zastosowanie PBPC zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania małopłytkowości po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa u pacjentów z rakiem piersi i płuc

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu rozwój zespołu mielodysplastycznego (MDS, ang. *myelodysplastic syndrome*) i ostrej białaczki szpikowej (AML) wiązał się ze stosowaniem pegfilgrastymu, alternatywnego leku G-CSF, w skojarzeniu z chemioterapią i/lub radioterapią u pacjentów z rakiem piersi i płuc. Nie zaobserwowano podobnego związku między filgrastymem a MDS/AML. Niemniej jednak pacjenci z rakiem piersi oraz pacjenci z rakiem płuc powinni być monitorowani w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych MDS/AML.

Inne szczególne środki ostrożności

Działanie filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych nie zostało zbadane. Filgrastym działa głównie na prekursorzy neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię bądź u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

U pacjentów poddawanych chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek, a następnie przeszczepowi, zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyniowe, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającymi nieprawidłowościami w obrazowaniu kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34⁺ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji dla każdego pacjenta należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia.

Wcześniejsze stosowanie leków cytotoksycznych

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, która umożliwiłaby uzyskanie zalecanego minimalnego uzysku komórek ($\geq 2 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc.) lub przyspieszenie regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyn podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych mogą zmniejszać uzysk tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczepienie PBPC, zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapeutyku w dużych dawkach. Jeśli uzysk komórek progenitorowych jest niewystarczający, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

Ocena liczby komórek progenitorowych

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek CD34⁺ metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności metody liczenia komórek, i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek oparte na wynikach badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34⁺ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnej liczby $\geq 2 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych danych opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie większej liczby komórek wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby – z wolniejszą regeneracją.

Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych, zwracając szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu nie zostały ocenione u zdrowych dawców w wieku < 16 lat lub > 60 lat.

U 35% badanych pacjentów po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferozy zaobserwowano przemijającą małopłytkowość (płytki krwi $< 100 \times 10^9/L$). Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $< 50 \times 10^9/L$, co przypisywano zabiegowi leukaferozy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferozy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$ przed wykonaniem leukaferozy; w zasadzie leukaferozy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/L$.

Leukaferozy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy.

Dawców otrzymujących G-CSF w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy wartości parametrów hematologicznych.

Szczególne środki ostrożności u biorców allogenicznych PBPC poddanych mobilizacji filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy allogenicznym przeszczepieniem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym, w porównaniu do przeszczepienia szpiku kostnego, ryzykiem ostrej i przewlekłej GvHD.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z SCN

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których występuje białaczka lub oznaki rozwoju zmian białaczkowych.

Morfologia krwi

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania SCN, różnicując ją od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniach klinicznych z udziałem leczonych filgrastymem pacjentów z SCN odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Inne szczególne środki ostrożności

Należy wykluczyć przyczyny przemijającej neutropenii, takie jak zakażenia wirusowe.

Często zgłaszanym działaniem niepożądanym był krwimocz. U niewielkiej liczby pacjentów występował białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku u noworodków i pacjentów z neutropenią

autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować bezwzględną liczbę neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*, ANC), zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC oznaczać co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas przerywanego stosowania dawek wynoszących 30 mln j. (300 µg) filgrastymu na dobę z czasem mogą wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

Ryzyko związane ze zwiększaniem dawek mielosupresyjnych produktów leczniczych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości, wywołanych przyjmowaniem mielosupresyjnych produktów leczniczych. Z uwagi na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby produktów leczniczych podczas leczenia filgrastymem u pacjenta może zwiększać się ryzyko małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być spowodowana naciekaniami szpiku w wyniku zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak *Mycobacterium avium complex* (MAC) lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny w leczeniu neutropenii oprócz podawania filgrastymu należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono dobrze wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny.

Substancje pomocnicze

Sorbitol (E420)

Produkt leczniczy Zefylti zawiera sorbitol (E420). Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

U niemowląt i małych dzieci (w wieku poniżej 2 lat) nie można jeszcze rozpoznać dziedzicznej nietolerancji fruktozy. Produkty lecznicze (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą stanowić zagrożenie dla życia i są przeciwwskazane w tej grupie pacjentów, chyba że istnieje przeważająca potrzeba kliniczna i nie są dostępne żadne terapie alternatywne.

Przed podaniem tego produktu leczniczego należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów dziedzicznej nietolerancji fruktozy u każdego pacjenta.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w ampułko-strzykawce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 80 (E433)

Ten produkt leczniczy zawiera 0,02 mg polisorbatu 80 w każdej ampułko-strzykawce. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu podawanego w tym samym dniu, co chemioterapia mielosupresyjna, nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed chemioterapią do 24 godzin po chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do nasilenia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów, i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Mimo że nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. U królików stwierdzono zwiększenie częstości utraty zarodka przy dużej wielokrotności ekspozycji klinicznej i występowaniu działania toksycznego u matki (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży.

Nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, przerwać/wstrzymać podawanie filgrastymu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Filgrastym nie wpływał na zdolność do reprodukcji ani na płodność u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Filgrastym może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu filgrastymu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najcięższych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia filgrastymem, należą: reakcja anafilaktyczna, ciężkie działania niepożądane w obrębie płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i ARDS), zespół przeziębienia włośniczek, ciężka splenomegalia/pęknięcie śledziony, przekształcenie w zespół mielodysplastyczny lub białaczkę u pacjentów z SCN, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) u pacjentów poddanych allogenicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego lub transplantacji komórek progenitorowych krwi obwodowej i przełom sierpowatokrwinkowy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: gorączka, bóle mięśniowo-szkieletowe (w

tym ból kości, ból kręgosłupa, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi), niedokrwistość, wymioty i nudności. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym bóle mięśniowo-szkieletowe o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym występowały u 10% pacjentów, a o nasileniu ciężkim – u 3% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane w tabeli poniżej opisują działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i w zgłoszeniach spontanicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Posocznica Zapalenie oskrzeli Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Niedokrwistość ^c	Powiększenie śledziony ^a Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^c	Leukocytoza ^a	Pęknięcie śledziony ^a Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem Hemoatopoeza pozaszpikowa
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Nadwrażliwość na lek ^a Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi ^b	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia ^c Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Dna rzekoma ^a (Chondrokalcynoza pirofosforanowa) Zaburzenia objętości płynów w organizmie
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^a	Zawroty głowy Hipoestezja Parestezja		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Choroba zarostowa żył ^d	Zespół przeziąkania włósniczek ^a Zapalenie aorty

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie Duszność Kaszel ^a Ból jamy ustnej i gardła ^{a,c} Krwawienie z nosa	Zespół ostrej niewydolności oddechowej ^a Niewydolność oddechowa ^a Obrzęk płuc ^a Krwotok płucny Śródmiąższowa choroba płuc ^a Nacieki płucne ^a Niedotlenienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^{a, c} Wymioty ^{a,c} Nudności ^a	Ból w jamie ustnej Zaparcia ^c		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hepatomegalia Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^a	Wysypka ^a Rumień	Wysypka grudkowo-plamkowa	Zapalenie naczyń skóry ^a Zespół Sweeta (ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ^c	Skurcze mięśni	Osteoporoza	Zmniejszenie gęstości kości Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria Hematuria	Białkomocz	Kłębuszkowe zapalenie nerek Nieprawidłowości w wynikach badań moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^a Zapalenie błon śluzowych ^a Gorączka	Ból w klatce piersiowej ^a Ból ^a Astenia ^a Złe samopoczucie ^c Obrzęki obwodowe ^c	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja poprzetoczeniowa ^c		

^a Patrz punkt c (Opis wybranych działań niepożądanych)

^b U pacjentów po allogeniczej transplantacji szpiku kostnego zgłaszano przypadki GvHD i zgonów (patrz punkt c)

^c Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-

- szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi
- ^d Przypadki zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC
- ^e Działania niepożądane o większej częstotliwości występowania u pacjentów leczonych filgrastymem w porównaniu do częstotliwości występowania u pacjentów otrzymujących placebo i związane z następstwami choroby nowotworowej lub chemioterapii cytotoksycznej

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów zaobserwowano po ponownym podaniu leku, co wskazywałoby na związek przyczynowy. Filgrastim należy całkowicie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną.

Działania niepożądane w obrębie płuc

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS), które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.4).

Powiększenie śledziony i pęknięcie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zespół przeziąkania włóśniczek

Po zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano przypadki zespołu przeziąkania włóśniczek. Występował on na ogół u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, z posocznicą, u pacjentów otrzymujących wielolekową chemioterapię lub poddawanych aferezie (patrz punkt 4.4).

Zapalenie naczyń krwionośnych skóry

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym jest nieznany. Podczas długotrwałego stosowania przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry zgłoszono u 2% pacjentów z SCN.

Leukocytoza

U 41% zdrowych dawców zgłoszono przypadki leukocytozy ($WBC > 50 \times 10^9/L$), natomiast u 35% dawców – przemijającą małopłytkowość (płytki krwi $< 100 \times 10^9/L$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy (patrz punkt 4.4).

Zespół Sweeta

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłoszono przypadki zespołu Sweeta (ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej).

Dna rzekoma (chondrokalcynoza pirofosforanowa)

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki dny rzekomej (chondrokalcynozy pirofosforanowej).

GvHD

U pacjentów otrzymujących G-CSF po allogicznym przeszczepieniu szpiku kostnego zgłaszano przypadki choroby GvHD oraz zgonów pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, co sugeruje brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym stale zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia w populacji dorosłych. Brak wystarczających danych do dalszej oceny stosowania filgrastymu u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z młodszymi dorosłymi (w wieku > 18 lat) pacjentami otrzymującymi chemioterapię cytotoksyczną, a doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w reakcji na leczenie między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi dorosłymi pacjentami.

Brak wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zatwierdzonych wskazaniach do stosowania filgrastymu.

Dzieci i młodzież z SCN

Zgłaszano przypadki zmniejszenia gęstości kości oraz osteoporozy u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią leczonych przewlekłe filgrastymem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono skutków przedawkowania filgrastymu.

Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj zmniejszenie liczby neutrofilów krążących o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie powrót do normy w ciągu 1 do 7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Zefylyti jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Filgrastym zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim zwiększeniu liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby granulocytów eozynochłonnych i bazofilów względem wartości wyjściowych; u niektórych z tych pacjentów przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów jest zależne od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie powraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii oraz neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub poleceniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów przechodzących leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu w monoterapii lub po chemioterapii mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami zamiast lub dodatkowo do przeszczepienia szpiku. Podanie PBPC przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas zagrożenia wystąpieniem powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi.

U biorców allogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych przy pomocy filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, pozwalając na istotne skrócenie czasu do samoistnej regeneracji płytek krwi w porównaniu z allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po allogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka wystąpienia GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment-related mortality*, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów allogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

Tabela 3: Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego

<i>Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego</i>					
<i>Publikacja</i>	<i>Czas trwania badania</i>	<i>N</i>	<i>Ostra GvHD stopnia II-IV</i>	<i>Przewlekła GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepienia szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii

- granulocytów i makrofagów)
- ^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku kostnego w tym okresie

Zastosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC

U zdrowych dawców dawka 10 µg/kg mc./dobę podawana podskórną przez 4 do 5 kolejnych dni pozwala na pobranie $\geq 4 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy u większości dawców po dwóch leukaferazach.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów, dorosłych lub dzieci, z ciężką przewlekłą neutropenią (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujący się wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów, umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych leków o działaniu mielosupresyjnym. Brak jest dowodów na to, że pacjenci z zakażeniem HIV leczeni filgrastymem wykazują zwiększenie replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające względem ludzkich komórek śródbłonna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową zarówno po podaniu podskórnym, jak i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens – około 0,6 mL/min/kg. Wlew ciągły filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku nie przyniósł żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wysokością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego czy lek podaje się dożylnie czy podskórną. Po podskórnym podaniu zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/mL przez 8 do 16 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 mL/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności filgrastymu po podaniu wielokrotnym przez okres do 1 roku potwierdziły oczekiwane działania farmakologiczne, w tym zwiększenie liczby krwinek białych, rozrost elementów krwiotwórczych szpiku kostnego, hematopoezę pozaszpikową oraz powiększenie śledziona. Zmiany te były przemijające po przerwaniu leczenia.

Wpływ filgrastymu na rozwój prenatalny badano u szczurów i królików. Dożylne podanie filgrastymu (80 µg/kg mc./dobę) królikom w okresie organogenezy powodowało działanie toksyczne u matki. Zaobserwowano zwiększenie częstości spontanicznych poronień oraz poimplantacyjnej utraty płodów i zmniejszenie średniej liczby żywych płodów w miocie oraz masy płodów.

Na podstawie danych zgłoszonych dla innego produktu zawierającego filgrastym, podobnego do produktu referencyjnego, porównywalne wyniki oraz zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych płodu zaobserwowano podczas stosowania dawek toksycznych dla matki, wynoszących 100 µg/kg/dobę, co odpowiadało ekspozycji ogólnoustrojowej około 50-90 razy większej od ekspozycji obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną 5 µg/kg/dobę. W tym badaniu nie zaobserwowano działania toksycznego na zarodki i płody po podaniu dawek 10 µg/kg/dobę, co odpowiada ogólnoustrojowej ekspozycji około 3-5 razy większej od ekspozycji obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną.

W badaniach u ciężarnych szczurów nie zaobserwowano działania toksycznego na matki i płody po

podaniu dawek do 575 µg/kg/dobę. U potomstwa samic szczurów, którym podawano filgrastym w okresie okołoporodowym i podczas laktacji, zaobserwowano opóźnienie w różnicowaniu zewnętrznym, opóźnienie wzrostu (≥ 20 µg/kg/dobę) oraz nieznaczne zmniejszenie przeżywalności (100 µg/kg/dobę).

Nie zaobserwowano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań
Azot gazowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Zefylti nie należy rozcieńczać roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkle i materiałach z plastiku, chyba że jest rozcieńczony roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) (patrz punkt 6.6).

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien zazwyczaj być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności i w celu zastosowania ambulatoryjnego produktu można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) przez jeden okres do 72 godzin. Po upływie tego okresu produktu nie należy ponownie umieszczać w lodówce i należy go zutylizować.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampulko-strzykawka ze szkła typu I z trwale przymocowaną igłą ze stali nierdzewnej w końcówce i nadrukowanymi oznaczeniami podziałki od 0,1 mL do 1 mL (główne podziałki co 0,1 mL i mniejsze podziałki co 0,025 mL do 1 mL).

Każda ampulko-strzykawka zawiera 0,5 mL roztworu.

Produkt leczniczy Zefylti jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 ampulko-

strzykawkę i 5 ampułko-strzykawkę z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez niej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem roztwór należy dokładnie obejrzeć. Należy stosować wyłącznie roztwór, który nie zawiera widocznych cząstek stałych.

Produkt Zefylti nie zawiera środków konserwujących. Ze względu na potencjalne ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych ampułko-strzykawki produktu Zefylti przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

Rozcieńczenie przed podaniem (opcjonalnie)

W razie potrzeby produkt Zefylti można rozcieńczać w 5% roztworze glukozy.

Rozcieńczanie do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j./mL (2 µg/mL) nie jest nigdy zalecane.

U pacjentów leczonych filgrastymem w stężeniu poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na mL do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA), tak by uzyskać stężenie końcowe 2 mg/mL.

Przykład: W przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 mL do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 mL 20% (200 mg/mL) roztworu ludzkiej albuminy zgodnej z Ph. Eur.

Po rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 5% produkt Zefylti wykazuje zgodność ze szkłem i polipropylenem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Cały czas naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Po zwolnieniu tłoka osłona zabezpieczająca zakrywa igłę.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Ampułko-strzykawkę bez osłony zabezpieczającej igłę należy podawać pod nadzorem lekarza.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 February 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*, PSUR)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz jego wszelkich kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zefylti 30 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka 0,5 mL zawiera 30 mln j. filgrastymu (0,6 mg/mL).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu octan, polisorbat 80 (E433), sorbitol (E420), azot gazowy i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę.
5 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę.
1 ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę.
5 ampułko-strzykawk bez osłony zabezpieczającej igłę.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Podanie podskórne lub dożylnie.
Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym. Nie zamrażać.
Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zefylti 30 mln j./0,5 mL

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA Z OSŁONĄ IGŁY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Zefylti 30 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
filgrastym
Podanie sc. lub iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 mL

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zefylti 48 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka 0,5 mL zawiera 48 mln j. filgrastymu (0,96 mg/mL).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu octan, polisorbat 80 (E433), sorbitol (E420), azot gazowy i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę.
5 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę.
1 ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę.
5 ampułko-strzykawk bez osłony zabezpieczającej igłę.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Podanie podskórne lub dożylnie.
Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym. Nie zamrażać.
Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zefylti 48 mln j./0,5 mL

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA Z OSŁONĄ IGŁY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Zefylti 48 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
filgrastym
Podanie sc. lub iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 mL

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zefylti 30 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampulko-strzykawce

**Zefylti 48 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampulko-strzykawce
filgrastym**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zefylti i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zefylti
3. Jak stosować lek Zefylti
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zefylti
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zefylti i w jakim celu się go stosuje

Zefylti jest czynnikiem wzrostu krwinek białych (czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów) i należy do grupy leków zwanych cytokinami. Czynniki wzrostu są to białka wytwarzane naturalnie w organizmie, ale mogą być również wytwarzane metodami biotechnologicznymi i wykorzystywane jako leki. Działanie leku Zefylti polega na pobudzaniu szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby krwinek białych.

Zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia) może nastąpić z kilku powodów. Neutropenia osłabia zdolność organizmu do zwalczania zakażeń. Lek Zefylti pobudza szpik kostny do szybszego wytwarzania nowych krwinek białych.

Lek Zefylti można stosować:

- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po chemioterapii, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po przeszczepieniu szpiku kostnego, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- przed chemioterapią wysokodawkową w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby komórek macierzystych, które można pobrać do przeszczepienia po zakończeniu leczenia. Komórki macierzyste można pobrać od samego pacjenta lub od dawcy. Przeszczepione do szpiku kostnego komórki macierzyste będą wytwarzały komórki krwi;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej neutropenii, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV w celu ograniczenia ryzyka rozwoju innych zakażeń.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zefylti

Kiedy nie stosować leku Zefylti

- jeśli pacjent ma uczulenie na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zefylti należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje:

- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, ponieważ lek Zefylti może spowodować przełom sierpowatokrwinkowy;
- osteoporoza (choroba kości).

Podczas leczenia lekiem Zefylti należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli:

- u pacjenta wystąpią nagłe objawy alergiczne, takie jak wysypka, świąd lub pokrzywka na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (nadwrażliwość);
- u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy lub kostek, krew w moczu lub brązowe zabarwienie moczu, bądź gdy pacjent zauważy, że oddaje mniejszą ilość moczu niż zwykle (kłębuszkowe zapalenie nerek);
- u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból w lewej okolicy podżebrowej lub ból w górnej części lewego barku (mogą to być objawy powiększenia śledziony (splenomegalii) lub, być może, pęknięcia śledziony);
- pacjent zauważy występowanie nietypowych krwawień lub siniaków (mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi, tj. małopłytkowości, z ograniczoną zdolnością krzepnięcia krwi).

Zapalenie aorty (dużego naczynia krwionośnego, które transportuje krew z serca do całego organizmu) zgłaszano rzadko u pacjentów onkologicznych i zdrowych dawców. Objawy mogą obejmować gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększone wartości markerów stanu zapalnego. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy poinformować o tym lekarza.

Utrata odpowiedzi na filgrastym

Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi na leczenie filgrastymem, lekarz zbada przyczyny, w tym zweryfikuje, czy nie powstały przeciwciała pozbawiające filgrastym aktywności.

Lekarz może zalecić ściśle monitorowanie pacjenta, patrz punkt 4 ulotki dla pacjenta.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią może istnieć ryzyko rozwoju raka krwi (białaczki lub zespołu mielodysplastycznego, MDS). Należy omówić z lekarzem ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej krwi i rodzaje badań, które należy wykonać. Jeśli u pacjenta pojawi się choroba nowotworowa krwi lub istnieje takie prawdopodobieństwo, nie należy stosować leku Zefylti, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza.

Dawcami komórek macierzystych mogą być wyłącznie osoby w wieku od 16 do 60 lat.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania innych leków, które pobudzają wytwarzanie białych krwinek

Lek Zefylti jest jednym z grupy leków, które pobudzają wytwarzanie białych krwinek. Fachowy

personel medyczny powinien zawsze odnotowywać dokładną nazwę stosowanego leku.

Zefylti a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie badano działania leku Zefylti u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Lek Zefylti nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży.

Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza, jeśli:

- jest w ciąży lub karmi piersią;
- przypuszcza, że może być w ciąży; lub
- planuje mieć dziecko.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Zefylti, powinna poinformować o tym lekarza. Podczas stosowania leku Zefylti należy przerwać karmienie piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zefylti może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lek ten może powodować zawroty głowy. Zaleca się, aby pacjent sprawdził, jakie jest jego samopoczucie po przyjęciu leku Zefylti, zanim podejmie się prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

Lek Zefylti zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w ampułko-strzykawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Zefylti zawiera polisorbát 80 (E433)

Ten lek zawiera 0,02 mg polisorbátu 80 w każdej ampułko-strzykawce. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Zefylti zawiera sorbitol (E420)

Lek zawiera 50 mg sorbitolu (E420) w każdy mL.

Sorbitol (E420) jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobą genetyczną, pacjent nie może przyjmować tego leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy organizm nie rozkłada fruktozy zawartej w tym leku, co może spowodować ciężkie działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent ma dziedziczną nietolerancję fruktozy lub jeżeli pacjent nie może przyjmować dłuższej słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub nieprzyjemnych działań niepożądanych, takich jak wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

3. Jak stosować lek Zefylti

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W jaki sposób podaje się lek Zefylti i jaka jest dawka leku

Lek Zefylti podaje się zwykle codziennie we wstrzyknięciu do tkanki znajdującej się tuż pod skórą (czyli we wstrzyknięciu podskórnym). Lek ten można także podawać codziennie w powolnym wstrzyknięciu do żyły (czyli w infuzji dożylniej). Zazwyczaj stosowana dawka zależy od choroby i masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Zefylti należy stosować.

Pacjenci poddawani przeszczepieniu szpiku kostnego po chemioterapii:

Pacjent zazwyczaj otrzymuje pierwszą dawkę leku Zefylti co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po przeszczepieniu szpiku kostnego.

Pacjent lub osoby opiekujące się pacjentem mogą nauczyć się wykonywania wstrzyknięć podskórnych, co pozwoli na kontynuowanie leczenia w domu. Nie należy jednak dokonywać samodzielnych prób wstrzykiwania tego leku, jeśli pacjent nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez fachowy personel medyczny.

Jak długo należy stosować lek Zefylti

Lek Zefylti należy stosować do czasu powrotu do normy liczby krwinek białych. Liczba krwinek białych będzie kontrolowana podczas regularnych badań krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek.

Stosowanie u dzieci

Lek Zefylti stosowany jest w leczeniu dzieci, które poddawane są chemioterapii lub u których liczba krwinek białych jest bardzo mała (neutropenia). Dawkowanie u dzieci poddawanych chemioterapii jest takie samo jak u dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zefylti

Nie wolno zwiększać dawki leku zaleconej przez lekarza. W razie podejrzenia, że wstrzyknięta została większa niż zalecana dawka leku, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Zefylti

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia lub wstrzyknięcia za małej dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia tym lekiem, jeśli:

- u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, nagłe obniżenie ciśnienia krwi, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) lub duszność;
- u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS);

- u pacjenta wystąpi uszkodzenie nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek). U pacjentów otrzymujących filgrastym zaobserwowano uszkodzenia nerek. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy lub kostek, krew w moczu lub brązowe zabarwienie moczu, bądź gdy pacjent zauważy, że oddaje mniej moczu niż zwykle, powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane lub ich połączenie:
 - obrzęk lub opuchnięcie, które może być związane z rzadszym oddawaniem moczu, trudność w oddychaniu, obrzęk brzucha lub uczucie pełności i ogólne uczucie zmęczenia.
 Na ogół objawy te rozwijają się w szybkim tempie.
 Mogą to być objawy choroby zwanej „zespołem przesiąkania włósniczek”, która powoduje przesiąkanie krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu pacjenta i wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej.
- jeśli u pacjenta wystąpią łącznie którekolwiek spośród poniższych objawów:
 - gorączka lub dreszcze albo uczucie zimna, szybki puls, uczucie splątania lub dezorientacja, duszność, silny ból lub dyskomfort oraz lepka lub wilgotna skóra.
 Mogą to być objawy tak zwanej posocznicy (inaczej sepsy), czyli ciężkiego zakażenia, które prowadzi do stanu zapalnego całego organizmu, mogącego zagrażać życiu i wymagającego pilnej interwencji medycznej.
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewym nadbrzuszu, w lewej okolicy podżebrowej lub w górnej części lewego barku, ponieważ może on być związany z zaburzeniami śledziony (powiększeniem śledziony, tj. splenomegalią lub pęknięciem śledziony);
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i w jego moczu obecna jest krew (krwiomocz). Jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta zostanie stwierdzone białko (białkomocz), lekarz może zlecić wykonywanie regularnych badań moczu.

Częstym działaniem niepożądanym leku filgrastymu jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można złagodzić, przyjmując zwykle stosowane leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Jest to reakcja komórek dawcy przeciwko tkankom biorcy przeszczepu. Do objawów zalicza się: wysypkę na wewnętrznych częściach dłoni lub podeszwach stóp oraz owrzodzenie i rany w obrębie jamy ustnej, jelit, wątroby, skóry lub oczu, płuc, pochwy i stawów.

U zdrowych dawców komórek macierzystych może występować wzrost liczby krwinek białych (leukocytoza) i spadek liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Parametry te będą kontrolowane przez lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co wpływa na zmniejszenie zdolności krzepnięcia krwi (małopłytkowość)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- ból głowy
- biegunka
- wymioty
- nudności
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie błony śluzowej)
- gorączka

Częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli)
- zakażenie górnych dróg oddechowych

- zakażenie dróg moczowych
- zmniejszony apetyt
- trudności z zasypianiem (bezsenność)
- zawroty głowy
- zmniejszone uczucie wrażliwości na dotyk, szczególnie na skórze (niedoczulica)
- mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp (parestezje)
- obniżone ciśnienie krwi (niedociśnienie tętnicze)
- podwyższone ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- kaszel, odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- ból w jamie ustnej i gardle (ból jamy ustnej i gardła)
- krwawienia z nosa
- zaparcie
- ból w obrębie jamy ustnej
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- skurcze mięśni
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- dolegliwości bólowe
- ogólne osłabienie (astenia)
- ogólne złe samopoczucie
- obrzęk dłoni i stóp (obrzęki obwodowe)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi
- zmiany w wynikach badań biochemicznych krwi
- reakcja poprzetoczeniowa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zwiększenie liczby krwinek białych (leukocytoza)
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, który może powodować dnę moczaniową (hiperurykemia)
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył)
- zaburzenia czynności płuc powodujące brak tchu (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- zaburzenia wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- wypukła wysypka skórna (wysypka grudkowo-plamkowa)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Rzadkie działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem)
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- ból i obrzęk stawów podobny do dny moczaniowej (rzekoma dna moczaniowa)
- zmiana sposobu regulacji gospodarki organizmu płynami, mogąca spowodować obrzęki

- (zaburzenia objętości płynów w organizmie)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- wypukłe, bolesne zmiany koloru śliwkowego na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, którym towarzyszy gorączka (zespół Sweeta)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowości w parametrach moczu
- zmniejszenie gęstości kości
- zapalenie aorty (dużego naczynia krwionośnego transportującego krew z serca do reszty organizmu), patrz punkt 2
- tworzenie komórek krwi poza szpikiem kostnym (hematopoeza pozaszpikowa)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zefylti

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułko-strzykawce po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W czasie okresu ważności i w celu zastosowania ambulatoryjnego produkt można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25 °C) jednorazowo do 72 godzin. Po tym okresie produktu nie należy ponownie umieszczać w lodówce i należy go zutylizować.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie roztworu i wytrącone cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zefylti

- Zefylti 30 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji: każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek [mln j.], 300 µg filgrastymu w 0,5 mL roztworu (co odpowiada 0,6 mg/mL).
- Zefylti 48 mln j./0,5 mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji: każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek [mln j.], 480 µg filgrastymu w 0,5 mL roztworu (co odpowiada 0,96 mg/mL).
- Pozostałe składniki to: sodu octan, sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433), azot gazowy i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Lek Zefylti zawiera sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433) i sól”.

Jak wygląda lek Zefylti i co zawiera opakowanie

Lek Zefylti jest przejrzystym, bezbarwnym lub lekko żółtawym roztworem do wstrzykiwań / do infuzji, znajdującym się w szklanej ampułko-strzykawce z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną igły i bez osłony zabezpieczającej igłę.

Lek Zefylti jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 i 5 ampułko-strzykawek (z osłoną zabezpieczającą igłę oraz bez osłony zabezpieczającej igłę). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki 09/2025

Inne źródła informacji

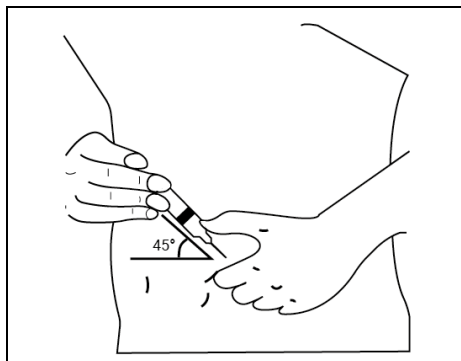
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

-

Instrukcje dotyczące samodzielnego wstrzyknięcia. a lub pielęgniarce. Lek Zefylti jest dostarczany z osłoną zabezpieczającą igłę, a lekarz lub pielęgniarza pokaże, jak ją stosować. W razie wątpliwości lub pytań dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarza.

1. Umyć ręce.
2. Wyjąć strzykawkę z opakowania i zdjąć nasadkę ochronną z igły iniekcyjnej. Strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące w celu umożliwienia częściowego użycia w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,025 mL. Jeśli wymagane jest częściowe użycie strzykawki, należy usunąć niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

3. Sprawdzić termin ważności podany na etykiecie ampułko-strzykawki (EXP). Nie używać po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego na opakowaniu.
4. Sprawdzić wygląd leku Zefylti. Lek musi mieć postać klarownego i bezbarwnego płynu. Jeśli roztwór ma zmienioną barwę, jest mętny lub zawiera cząstki stałe, nie wolno go używać.
5. Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
6. Utworzyć fałd skórny, chwytając skórę kciukiem i palcem wskazującym.
7. Szybkim i zdecydowanym ruchem wbić igłę w fałd skórny.



8. Trzymając skórę ściśniętą, powoli i równomiernie wciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok.
9. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć strzykawkę ze skóry, utrzymując nacisk na tłok, a następnie puścić skórę.
10. Zwolnić nacisk na tłok. Osłona zabezpieczająca szybko zakryje igłę.
11. Zutylizować niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady. Każdej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przed podaniem roztwór należy dokładnie obejrzeć. Należy stosować wyłącznie roztwór, który nie zawiera widocznych cząstek stałych. Przed użyciem sprawdzić strzykawkę i używać jej tylko wtedy, gdy jest nienaruszona i nie ma pęknięć ani żadnych oznak złamania, osłona igły jest nienaruszona i prawidłowo zamocowana, a igła nie jest odsłonięta/wygięta.

Przypadkowe narażenie na temperatury powodujące zamarzanie nie wpływa negatywnie na stabilność leku Zefylti.

Strzykawki zawierające lek Zefylti są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Rozcieńczenie przed podaniem (opcjonalnie)

W razie potrzeby lek Zefylti można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%). Nie rozcieńczać leku Zefylti roztworami chlorku sodu.

Rozcieńczanie do końcowego stężenia $<0,2 \text{ mln j./mL}$ ($2 \text{ }\mu\text{g/mL}$) nie jest nigdy zalecane.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia $<1,5 \text{ mln j./mL}$ ($15 \text{ }\mu\text{g/mL}$) do roztworu należy dodać albuminę osocza ludzkiego (HSA), tak aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/mL .

Przykład: w przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 mL do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. ($300 \text{ }\mu\text{g}$) należy dodać 0,2 mL 200 mg/mL (20%) roztworu zgodnego z Ph. Eur.

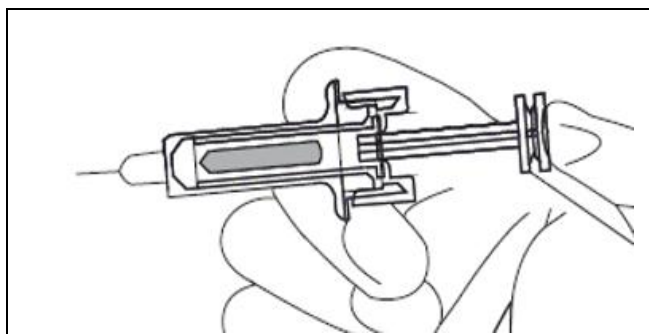
Po rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i polipropylenem.

Po rozcieńczeniu: wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. Jeśli nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za okres i warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialna jest osoba podająca produkt, w normalnych warunkach czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

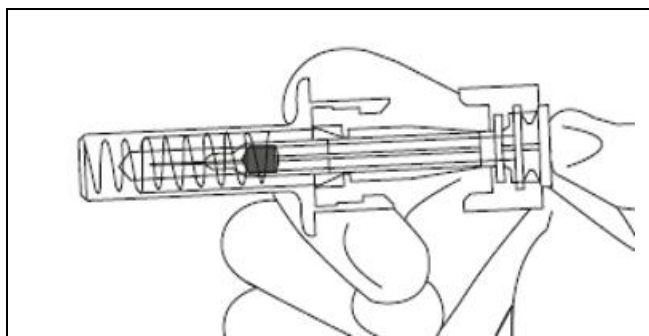
Używanie ampułko-strzykawki z pasywną osłoną igły UltraSafe

Ampułko-strzykawka jest wyposażona w osłonę igły UltraSafe w celu ochrony przed zakłuciem. Ampułko-strzykawkę należy zawsze trzymać za koniec od strony tłoka.

1. Należy wykonać wstrzyknięcie w sposób opisany powyżej.
2. Wciskać tłok, jednocześnie przytrzymując kołnierz dla palców aż do podania całej dawki leku. Pasywna osłona igły NIE uaktywni się dopóki, dopóty CAŁA dawka nie zostanie podana.



3. Wyjąć strzykawkę ze skóry, następnie puścić tłok i pozwolić igle przesunąć się w górę, aż cała igła zostanie zabezpieczona i zablokuje się na swoim miejscu.



Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.