

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zefyalti 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Zefyalti 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zefyalti 30 MU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každý ml roztoku obsahuje 60 miliónov jednotiek (MU) (čo zodpovedá 600 mikrogramom [mcg]) filgrastimu*.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 MU (zodpovedá 300 mikrogramom [mcg]) filgrastimu v 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Zefyalti 48 MU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každý ml roztoku obsahuje 96 miliónov jednotiek (MU) (čo zodpovedá 960 mikrogramom [mcg]) filgrastimu*.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 MU (zodpovedá 480 mikrogramom [mcg]) filgrastimu v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*Filgrastim (rekombinantný metionyl-kolónie stimulujúci faktor ľudských granulocytov) sa vyrába v bunkách *Escherichia coli* technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 (E433) a 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok

Číry, bezfarebný alebo mierne žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zefyalti je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov s nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli zhubnému nádorovému ochoreniu (okrem chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu) a na skrátenie trvania neutropénie pacientov podrobujúcich sa myeloablatívnej liečbe pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých je zvýšené riziko prolongovanej ťažkej neutropénie. Bezpečnosť a účinnosť Zefyalti je podobná u dospelých aj u detí, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu.

Zefylyti je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (*peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých s ťažkou vrodennou, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (*absolute neutrophil count*, ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a anamnézou ťažkých alebo opakujúcich sa infekcií, dlhodobé podávanie Zefylyti je indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania infekčných prípadov.

Zefylyti je indikovaný na liečbu perzistentnej neutropénie (ANC menej alebo rovné $1 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti na liečbu neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba filgrastimom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, v ktorom majú skúsenosti s liečbou faktormi stimulujúcimi kolónie granulocytov (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) a hematológiou a ktoré má potrebné diagnostické vybavenie. Mobilizácia a aferéza sa majú vykonávať v spolupráci s onko-hematologickým pracoviskom, ktoré má v tejto oblasti zodpovedajúce skúsenosti a kde je možné správne monitorovanie progenitorových krvotvorných buniek.

Zavedená cytotoxická chemoterapia

Dávkovanie

Odporúčaná dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 [mcg])/kg/deň. Prvá dávka filgrastimu sa má podať najmenej 24 hodín po cytotoxickú chemoterapiu. V randomizovaných klinických štúdiách sa použila subkutánna dávka 23 MU (230 [mcg])/m²/deň (4 až 8,4 [mcg]/kg/deň).

Denné podávanie filgrastimu má pokračovať až kým očakávaný pokles neutrofilov neprejde a kým sa počet neutrofilov nevráti k normálnym hodnotám. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a pri lymfoidnej leukémii sa očakáva, že dĺžka liečby, ktorá spĺňa tieto kritériá, bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej terapii akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu použitej cytotoxickéj chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu, sa typicky prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov 1 až 2 dni po začiatku liečby filgrastimom. Avšak na dosiahnutie trvalej terapeutickú odpovede sa nemá liečba filgrastimom prerušiť pred odznením očakávaného poklesu neutrofilov a kým sa počet neutrofilov nevráti k normálnym hodnotám. Predčasné prerušenie liečby filgrastimom pred odznením očakávaného poklesu neutrofilov sa neodporúča.

Spôsob podávania

Filgrastim sa môže podávať denne subkutánnou injekciou alebo denne intravenóznou infúziou zriedenou 5 % roztokom glukózy a podávanou počas 30 minút (pozri časť 6.6). Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánne podanie. V štúdií, v ktorej sa podávala jednorazová dávka, sa zistilo, že intravenózne podávanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto zistenia pre viacnásobné podanie dávky nie je jasný. Voľba cesty podávania lieku závisí od individuálnych klinických okolností.

Liečba pacientov myeloablatívnou liečbou, po ktorej nasleduje transplantácia kostnej drene

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka filgrastimu je 1 MU (10 [mcg])/kg/deň. Prvá dávka Zefylyti sa má podať najmenej 24 hodín po cytotoxickú chemoterapiu a najmenej 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Len čo sa prekročí dolná hranica (nadir) počtu neutrofilov, denná dávka filgrastimu sa musí titrovať nasledovne v závislosti od odpovede neutrofilov:

Tabuľka 1: denná dávka filgrastimu v závislosti od odpovede neutrofilov

Počet neutrofilov	Úprava dávky Zefylti
> 1 x 10 ⁹ /l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	Znížiť na 0,5 MU (5 [mcg])/kg/deň
Potom, ak absolútny počet neutrofilov zostáva > 1 x 10 ⁹ /l počas 3 ďalších po sebe nasledujúcich dní	Prerušiť liečbu filgrastimom
Ak absolútny počet neutrofilov klesne počas liečby na < 1 x 10 ⁹ /l, dávku Zefylti treba znova stupňovať podľa vyššie uvedených krokov.	
ANC = absolútny počet neutrofilov	

Spôsob podávania

Filgrastim sa môže podávať ako 30-minútová alebo 24-hodinová intravenózna infúzia alebo ako 24-hodinová kontinuálna subkutánna infúzia. Zefylti sa musí zriediť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu liečbu nasledovanú autológnu transplantáciou PBPC

Dávkovanie

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC v monoterapii je 1 MU (10 [mcg])/kg/deň počas 5 až 7 po sebe nasledujúcich dní. Načasovanie leukaferézy: 1 alebo 2 leukaferézy na 5. a 6. deň sú často dostačujúce. Za iných okolností môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Dávkovanie filgrastimu treba zachovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MU (5 [mcg])/kg/deň od prvého dňa po skončení chemoterapie, až do odznenia očakávaného poklesu neutrofilov, kým počet neutrofilov nedosiahne normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v čase pri zvýšení ANC hodnôt od < 0,5 x 10⁹/l až do > 5 x 10⁹/l. U pacientov, ktorí sa nepodrobili extenzívnej chemoterapii, postačí obvyčajne jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Spôsob podávania

Filgrastim na mobilizáciu PBPC, keď sa používa samostatne:

Filgrastim sa môže podávať ako 24-hodinová subkutánna kontinuálna infúzia alebo subkutánna injekcia. Na infúzie sa filgrastim musí riediť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Filgrastim na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii:

Filgrastim sa má podávať ako subkutánna injekcia.

Na mobilizáciu rastu PBPC u zdravých darcov pred alogénou transplantáciou PBPC

Dávkovanie

Na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov sa má filgrastim podávať v dávke 1 MU (10 [mcg])/kg/deň počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa získalo 4 x 10⁶ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

Spôsob podávania

Filgrastim sa má podávať ako subkutánna injekcia.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou (*severe chronic neutropenia, SCN*)

Dávkovanie

Vrodená neutropénia: Odporúčaná úvodná dávka je 1,2 MU (12 [mcg])/kg/deň v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia: Odporúčaná úvodná dávka je 0,5 MU (5 [mcg])/kg/deň v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach.

Úprava dávkovania: Filgrastim treba podávať denne vo forme subkutánnej injekcie dovtedy, kým počet neutrofilov nedosiahne a neudrží sa na hodnote vyššej ako $1,5 \times 10^9/l$. Keď sa získa odpoveď, stanoví sa minimálna účinná dávka na udržanie tejto hladiny. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie lieku. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa úvodná dávka môže zdvojnásobiť alebo rozdeliť na polovicu v závislosti od pacientovej odpovede. Následne sa môže dávka individuálne upraviť každé 1 až 2 týždne tak, aby sa priemerný počet neutrofilov udržal medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rýchlejší režim zvyšovania dávky môže prísť do úvahy u pacientov s trvajúcimi ťažkými infekciami. V klinických skúškach 97 % pacientov, u ktorých sa prejavila odpoveď, bola úplná odpoveď pri dávkach ≤ 24 [mcg]/kg/deň. Dlhodobá bezpečnosť podávania filgrastimu v dávkach vyšších ako 24 [mcg]/kg/deň u pacientov s SCN nebola stanovená.

Spôsob podávania

Kongenitálna, idiopatická alebo cyklická neutropénia: Filgrastim sa má podávať subkutánnou injekciou.

Pacienti s infekciou HIV

Dávkovanie

Na zvrat neutropénie:

Odporúčaná úvodná dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 [mcg])/kg/deň s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 MU (4 [mcg])/kg/deň, kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote ($ANC > 2 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách reagovalo na tieto dávky viac ako 90 % pacientov a k ústupu neutropénie došlo v priemere za 2 dni.

U malého počtu pacientov (< 10 %) boli na dosiahnutie zvratu neutropénie potrebné dávky až do 1 MU (10 [mcg])/kg/deň.

Na udržanie normálneho počtu neutrofilov:

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť úvodnú dávku a zmeniť dennú dávku na 30 MU (300 [mcg])/deň. Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v závislosti od pacientovho ANC na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách vyšších ako $2 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách bola potrebná dávka 30 MU (300 [mcg])/deň počas jedného až siedmich dní v týždni, aby sa hodnota ANC udržala na hodnote vyššej ako $2 \times 10^9/l$, s priemernou frekvenciou dávky 3 dni v týždni. Dlhodobé podávanie lieku môže byť potrebné na udržanie hodnoty ANC vyššej ako $2 \times 10^9/l$.

Spôsob podávania

Zvrat neutropénie alebo udržanie normálneho počtu neutrofilov: Filgrastim sa má podávať subkutánnou injekciou.

Starší pacienti

Klinické štúdie s filgrastimom zahŕňajú nízky počet starších pacientov, avšak osobitné štúdie zamerané na túto vekovú skupinu sa neuskutočnili a preto nie je možné stanoviť špecifické odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

Štúdie filgrastimu na pacientoch s ťažkou poruchou renálnych alebo pečenevých funkcií demonštrujú podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u normálnych jedincov. Úprava dávky v týchto prípadoch nie je potrebná.

Použitie u pediatrických pacientov s SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov sledovaných v SCN testovacom programe bolo mladších ako 18 rokov. Bola dokázaná účinnosť terapie v tejto vekovej kategórii, ku ktorej patrili väčšinou pacienti s vrodenu neutropéniou. U pediatrických pacientov, u ktorých sa liečila SCN, neboli žiadne rozdiely v bezpečnostných profiloch.

Údaje z klinických štúdií na pediatrických pacientoch poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou je podobná.

Odporúčané dávkovanie pediatrickým pacientom je rovnaké ako dospelým liečeným myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Špeciálne upozornenia a opatrenia pri rôznych indikáciách

Precitlivenosť

U pacientov liečených filgrastimom sa pri úvodnej alebo následnej liečbe zaznamenala precitlivenosť, vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou precitlivenosťou trvalo ukončíte liečbu filgrastimom. Filgrastim nepodávajte pacientom s precitlivenosťou na filgrastim alebo pegfilgrastím v anamnéze.

Plúcne nežiaduce účinky

Po podaní G-CSF boli zaznamenané plúcne nežiaduce reakcie, najmä intersticiálne ochorenie pľúc. U pacientov s výskytom pľúcnych infiltrátov alebo pneumóniou v nedávnej anamnéze môže byť riziko vyššie. Nástup pľúcnych prejavov, ako sú kašeľ, horúčka a dyspnoe, v spojení s rádiologicky zistenými prejavmi pľúcnych infiltrátov a zhoršením pľúcnych funkcií môžu byť začiatočnými prejavmi syndrómu akútnej respiračnej tiesne (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Liečba filgrastimom sa má ukončiť a má sa začať vhodná liečba.

Glomerulonefritída

U pacientov liečených filgrastimom a pegfilgrastimom bola zaznamenaná glomerulonefritída. Vo všeobecnosti prípady glomerulonefritídy odznali po znížení dávky alebo ukončení podávania filgrastimu a pegfilgrastimu. Odporúča sa monitorovanie moču.

Syndróm kapilárneho presakovania

Po podaní G-CSF sa zaznamenal syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak sa jeho liečba oneskorí a ktorý je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho presakovania, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

U pacientov a zdravých darcov boli po podaní filgrastimu hlásené vo všeobecnosti asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli fatálne. Z tohto dôvodu sa má dôkladne monitorovať veľkosť sleziny (napr. klinickým vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny sa má zvážiť u darcov a/alebo pacientov, ktorí uvádzajú bolesť v ľavej hornej abdominálnej oblasti alebo v hornej časti ramena. Zistilo sa, že zníženie dávok filgrastimu viedlo k spomaleniu alebo zastaveniu zväčšovania sleziny u pacientov so závažnou chronickou neutropéniou a u 3 % pacientov bola nutná splenektómia.

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže podporovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky sa tiež môžu pozorovať u niektorých nemyeloidných buniek *in vitro*.

Myelodysplastický syndróm alebo chronická myeloidná leukémia

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myelogénnou leukémiou neboli stanovené. Filgrastim nie je indikovaný na použitie za týchto podmienok. Obzvlášť je potrebná pozornosť pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Akútna myeloidná leukémia

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou akútnou myeloidnou leukémiou (AML) sa má filgrastim podávať opatrne. Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s *de novo* AML mladších ako 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami (t(8;21), t(15;17) a inv(16)) nebola stanovená.

Trombocytopénia

U pacientov dostávajúcich filgrastim bola hlásená trombocytopénia. Počty trombocytov sa majú dôkladne monitorovať, najmä počas prvých pár týždňov liečby filgrastimom. U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie trombocytopénia (počet trombocytov < 100 x 10⁹/l), sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky filgrastimu.

Leukocytóza

U menej ako 5 % pacientov s nádorovým ochorením liečených filgrastimom v dávkach nad 0,3 MU/kg/deň (3 [mcg]/kg/deň) bol pozorovaný počet bielych krviniek 100 x 10⁹/l alebo vyšší. Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky, ktoré by bolo možné priamo pripísať tomuto stupňu leukocytózy. Avšak vzhľadom na potenciálne riziká spojené so závažnou leukocytózou sa má počas liečby filgrastimom pravidelne kontrolovať počet bielych krviniek. Ak počet leukocytov prevýši 50 x 10⁹/l po ich očakávanom poklese na minimum, liečba filgrastimom sa má okamžite ukončiť. Keď sa však počas obdobia podávania filgrastimu na mobilizáciu PBPC zvýši počet leukocytov nad

70 x 10⁹/l, má sa ukončiť liečba filgrastimom alebo znížiť jeho dávkovanie.

Imunogenicita

Rovnako ako u všetkých terapeutických proteínov existuje možnosť imunogenicity. Miera tvorby protilátok proti filgrastimu je vo všeobecnosti nízka. Väzbové protilátky sa očakávajú u všetkých biologických liekov, doposiaľ však neboli spájané s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Aortitída bola hlásená po podaní G-CSF u zdravých osôb a u pacientov s nádorovým ochorením. Medzi príznaky patrí horúčka, abdominálna bolesť, celkový pocit choroby, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov (napr. C-reaktívny proteín a počet bielych krviniek). Vo väčšine prípadov bola aortitída diagnostikovaná pomocou snímky počítačovej tomografie (*computed tomography*, CT) a vo všeobecnosti ustúpila po ukončení liečby G-CSF. Pozri tiež časť 4.8.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri komorbiditách

Osobitné opatrenia pri kosáčikovitej črte a kosáčikovitej anémii

U pacientov s kosáčikovitou črtou alebo s kosáčikovitou anémiou sa zaznamenala po použití filgrastimu kríza kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch fatálna. Lekári majú byť opatrní, keď predpisujú filgrastim pacientom s kosáčikovitou črtou alebo s kosáčikovitou anémiou.

Osteoporóza

U pacientov s osteoporotickým ochorením kostí ako základným ochorením, ktorí podstupujú kontinuálnu liečbu filgrastimom dlhšie ako 6 mesiacov, sa odporúča monitorovanie hustoty kostí.

Osobitné upozornenia pre pacientov s nádorovým ochorením

Filgrastim sa nemá používať na zvýšenie dávky cytotoxickej chemoterapie nad stanovené dávkovacie režimy.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov vysokými dávkami chemoterapeutík treba postupovať obzvlášť opatrne, pretože zlepšenie výsledkov liečby rakoviny sa nepreukázalo a zvýšené dávky chemoterapeutík môžu viesť k zvýšenej toxicite vrátane kardiálnych, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozri informácie o predpisovaní jednotlivých použitých chemoterapeutík).

Účinok chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Liečba samotným filgrastimom nevyklučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. U pacienta môže byť vyššie riziko vzniku trombocytopenie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky v predpísanom režime). Odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu trombocytov a hematokritu. Počas podávania jedného chemoterapeutika alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú závažnú trombocytopeniu, sa má zachovávať osobitná opatrnosť.

Dokázalo sa, že použitie filgrastimom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopenie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Myelodysplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia u pacientov s nádorovým ochorením prsníka a pľúc

V prostredí pozorovacej štúdie po uvedení lieku na trh sa s používaním pegfilgrastímu, alternatívneho G-CSF lieku, v kombinácii s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou spájali myelodysplastický syndróm (MDS) a akútna myeloidná leukémia (AML) u pacientov s karcinómom prsníka alebo pľúcny karcinómom. Podobný súvis medzi filgrastimom a MDS/AML sa nepozoroval. Napriek tomu majú byť pacienti s nádorovým ochorením prsníka a pacienti s nádorovým ochorením pľúc sledovaní ohľadne prejavov a príznakov MDS/AML.

Ostatné špeciálne upozornenia

Účinky filgrastimu u pacientov s výrazne zníženými myeloidnými progenitorami sa neskúmali. Filgrastim účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov neutrofilov môže byť odpoveď oslabená (napr. u tých, ktorí sú liečení rozsiahlou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii kostnej drene tumormi).

U pacientov dostávajúcich vysoké dávky chemoterapie po transplantácii boli príležitostne hlásené vaskulárne poruchy vrátane venookluzívneho ochorenia a narušenia objemu tekutín.

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene, boli hlásené reakcie štetu proti hostiteľovi (*Graft versus Host Disease*, GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Zvýšená hematopoetická aktivita kostnej drene pri odpovedi na liečbu rastovým faktorom bola spojená s dočasnými abnormalitami na skenoch kostí. Je to potrebné zvážiť pri interpretácii výsledkov skenov kostí.

Osobitné upozornenia pre pacientov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia

V rámci rovnakej populácie pacientov sa nevykonali žiadne prospektívne randomizované porovnávania dvoch odporúčaných mobilizačných metód (monoterapia filgrastimom alebo kombinácia s myelosupresívnou chemoterapiou). Stupeň rozdielnosti medzi jednotlivými pacientmi ako aj vo výsledkoch laboratórnych analýz CD34⁺ buniek znamenajú, že priame porovnanie medzi odlišnými štúdiami je zložité. Z tohto dôvodu je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Mobilizačná metóda sa má zvoliť podľa celkových cieľov liečby u jednotlivých pacientov.

Predchádzajúca expozícia cytotoxickými látkami

U pacientov, ktorí podstúpili veľmi extenzívnu predchádzajúcu myelosupresívnu terapiu, sa nemusí prejavíť dostatočná mobilizácia PBPC na dosiahnutie odporúčenej minimálnej výťažnosti ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg) alebo urýchlenie obnovenia trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické látky vykazujú špecifickú toxicitu voči zásobe krvotvorných progenitorov a môžu nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusom mobilizáciu progenitorov podávajú látky ako melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, tieto môžu obmedziť výťažnosť progenitorov. Podávanie melfalanu, karboplatiny alebo BCNU spolu s filgrastimom sa však ukázalo ako účinné pri mobilizácii progenitorov. V prípade, že sa predpokladá transplantácia PBPC, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vočasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním vysokých dávok chemoterapie. Ak sú výťažnosti neadekvátne vzhľadom na vyššie uvedené kritériá, majú sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré nevyžadujú podporu progenitorov.

Zhodnotenie výťažnosti progenitorových buniek

Pri vyhodnocovaní počtu progenitorových buniek odobratých od pacientov liečených filgrastimom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy

počtu CD34⁺ buniek sa líšia v závislosti od presnosti použitej metodológie, a preto odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistická analýza vzťahu medzi počtom opätovne infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou obnovenia trombocytov po podaní vysokých dávok chemoterapie naznačuje zložitý, avšak kontinuálny vzťah.

Odporúčanie minimálnych výťažností $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach, vedúcich k primeranej hematologickej obnove. Výťažnosti prevyšujúce túto minimálnu výťažnosť korelujú s rýchlejšim obnovením, výťažnosti nižšie ako táto hodnota korelujú s pomalším zotavením.

Osobitné upozornenia pre zdravých darcov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia PBPC nie je priamym klinickým prínosom pre zdravých darcov a má sa vziať do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Nad mobilizáciou PBPC sa má uvažovať len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek s osobitnou pozornosťou na hematologické hodnoty a infekčné ochorenia.

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu neboli stanovené u zdravých darcov mladších ako 16 rokov alebo starších ako 60 rokov.

Prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastimu a po leukaferéze sa pozorovala u 35% skúmaných pacientov. V tejto skupine bol v dvoch prípadoch zaznamenaný počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$ v dôsledku leukaferézy.

Ak je potrebných viac leukaferéz ako jedna, zvláštna pozornosť sa má venovať darcom s počtom trombocytov $< 100 \times 10^9/l$ pred leukaferézou. Vo všeobecnosti sa aferéza nemá vykonať, ak je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sú liečení antikoagulanciami alebo u ktorých sú známe poruchy hemostázy.

Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, majú byť monitorovaní, až pokiaľ sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

Osobitné upozornenia pre príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Súčasný údaj naznačuje, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom PBPC a príjemcom môžu byť spojené so zvýšeným rizikom výskytu akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Osobitné upozornenia pre pacientov so SCN

Filgrastim sa nemá podávať pacientom so závažnou kongenitálnou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie leukémia alebo u ktorých existuje dôkaz rozvoja leukémie.

Počty krvných buniek

Vyskytujú sa ďalšie zmeny počtu krvných buniek vrátane anémie a prechodného zvýšenia počtu myeloidných progenitorov, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie počtu krvných buniek.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Osobitná pozornosť sa má venovať diagnostike SCN a jej odlišeniu od ostatných porúch krvotvorby, ako je aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa má vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym a absolútnym počtom trombocytov a má sa vyhodnotiť morfológia kostnej drene a karyotyp.

V klinickom skúšaní u pacientov s SCN liečených filgrastimom bol výskyt myelodysplastických syndrómov (*myelodysplastic syndromes*, MDS) alebo leukémie nízky (približne 3 %). Pozoroval sa len u pacientov s kongenitálnou neutropéniou. MDS a leukémie sú prirodzené komplikácie tohto ochorenia a ich súvislosť s liečbou filgrastimom nie je jasná. U podskupiny približne 12 % pacientov s normálnymi cytogenetickými výsledkami vo východiskovom bode sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili poruchy vrátane monozómie 7. V súčasnosti nie je jasné, či dlhotrvajúca liečba pacientov s SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým poruchám, MDS alebo leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča v pravidelných intervaloch vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ďalšie osobitné upozornenia

Majú sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Často sa vyskytovala hematúria a u malého počtu pacientov sa vyskytla proteinúria. Na sledovanie týchto stavov sa má pravidelne vyšetrovať moč.

Bezpečnosť a účinnosť lieku u novorodencov a pacientov s autoimúnnou neutropéniou neboli stanovené.

Osobitné upozornenia pre pacientov s HIV infekciou

Počty krvných buniek

Absolútny počet neutrofilov (ANC) sa má starostlivo monitorovať, najmä počas prvých týždňov liečby filgrastimom. Niektorí pacienti môžu reagovať veľmi rýchlo na prvú dávku filgrastimu s výrazným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 až 3 dní podávania filgrastimu sa odporúča denne monitorovať ANC. Následne sa odporúča monitorovať ANC aspoň dvakrát týždenne počas prvých dvoch týždňov liečby a potom raz týždenne alebo každé dva týždne počas udržiavacej liečby. Počas prerušovaného dávkovania na úrovni 30 MU (300 [mcg])/deň filgrastimu sa môžu objaviť veľké výkyvy hodnôt ANC u pacientov v priebehu času. Na určenie dolnej hranice ANC u pacienta sa odporúča odobrať vzorky krvi na zistenie ANC bezprostredne pred akýmkoľvek plánovaným podaním filgrastimu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnych liekov

Liečba samotným filgrastimom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku podávania myelosupresív. Následkom možného prijatia vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastimom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvoja trombocytopénie a anémie. Odporúča sa pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a maligne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť spôsobená infiltráciou kostnej drene oportúnnymi infekciami, ako je komplex *Mycobacterium avium*, alebo malígnymi ochoreniami, napríklad lymfómom. U pacientov so známou infiltráciou kostnej drene infekciami alebo malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastimu na liečbu neutropénie zväžiť aj vhodná liečba základného ochorenia. Účinky filgrastimu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou kostnej drene infekciou alebo malígnym ochorením neboli dostatočne preukázané.

Pomocné látky

Sorbitol (E420)

Zefylyti obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej naplnenej injekčnej striekačke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Polysorbát 80 (E433)

Tento liek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovila. Vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu sa neodporúča podávať filgrastim v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii. Predbežné dôkazy pozorované na malej skupine pacientov liečených súbežne s filgrastimom a 5-fluórouacylom poukazujú na to, že sa priebeh neutropénie môže zhoršiť.

Možné interakcie s ostatnými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ v klinických pokusoch nepreskúmali.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, pravdepodobne môže zvýšiť účinok filgrastimu. Hoci táto interakcia ešte nebola formálne preskúmaná, neexistuje dôkaz o tom, že táto interakcia je škodlivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití filgrastimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Zvýšený výskyt potratov bol pozorovaný u králikov pri vysokých násobkoch klinickej expozície a v prítomnosti toxicity matky (pozri časť 5.3). Existujú literárne údaje popisujúce transplacentárny prechod filgrastimu u gravidných žien. Filgrastim sa neodporúča používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa filgrastim/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či ukončiť/prerušiť liečbu filgrastimom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Filgrastim neovplyvnil reprodukčnú schopnosť ani fertilitu samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Filgrastim môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní filgrastimu sa môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby filgrastimom, zahŕňajú: anafylaktickú reakciu, závažné pľúcne nežiaduce udalosti (vrátane intersticiálnej pneumónie a ARDS), syndróm kapilárneho presakovania, závažnú splenomegáliu/ruptúru sleziny, transformáciu na myelodysplastický syndróm alebo leukémiu u pacientov s SCN, GvHD u pacientov prijímajúcich alogénny prenos kostnej drene alebo transplantáciu progenitorových buniek z periférnej krvi a krízu kosáčikovitej anémie u pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú pyrexia, muskuloskeletálna bolesť (zahŕňajúca bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgiu, myalgiu, bolesť končatín, muskuloskeletálnu bolesť, muskuloskeletálnu bolesť hrudníka, bolesť krku), anémia, vracanie a nevoľnosť. V klinických skúšaníach u pacientov s nádorovým ochorením bola muskuloskeletálna bolesť mierna alebo stredná u 10 % pacientova závažná u 3 % pacientov.

Súhrn nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Údaje v nižšie uvedenej tabuľke opisujú nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní a zo spontánneho hlásenia. V rámci každého zoskupenia podľa frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté(≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Infekcie a nákazy		sepsa, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest		
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia, anémia ^e	splenomegália ^a , znížená hladina hemoglobínu ^e	leukocytóza ^a	ruptúra sleziny ^a , kríza kosáčikovitej anémie extramedulárna hematopoéza
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť, precitlivenosť na liek ^a , reakcia štepu proti hostiteľovi ^b	anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla ^e , zvýšená hladina laktát-	hyperurikémia, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	znížená hladina glukózy v krvi, pseudodna ^a (pyrofosfátová

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté(≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
		dehydrogenázy v krvi		chondro-kalcinóza), poruchy objemu tekutín
Psychické poruchy		nespavosť		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^a	závrat, hypestézia, parestéza		
Poruchy ciev		hypertenzia, hypotenzia	venookluzívne ochorenie ^d	syndróm kapilárneho presakovania ^a , aortitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		hemoptýza, dyspnoe, kašeľ ^a , orofaryngeálna bolesť ^{a, c} , epistaxa	syndróm akútnej respiračnej tiesne ^a , respiračné zlyhanie ^a , pľúcny edém ^a , pľúcna hemorágia, intersticiálne ochorenie pľúc ^a , pľúcne infiltráty ^a , hypoxia	
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	hnačka ^{a, c} , vracanie ^{a, c} , nevoľnosť ^a	bolesť v ústach, zápcha ^c		
Poruchy pečene a žlčových ciest		hepatomegália, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi	zvýšená hladina aspartátamino-transferázy, zvýšená hladina gamaglutamyl-transferázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia ^a	vyrážka ^a , erytém	makulo-papulárnavyrážka	kožná vaskulitída ^a , Sweetov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	muskulo-skeletálna bolesť ^c	svalové spazmy	osteoporóza	zníženie kostnej hustoty, zhoršenie symptómov reumatoidnej artritídy
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria, hematuria	proteinúria	glomerulonefritída, zmeny v moči
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava ^a , zápal slizníc ^a , pyrexia	bolesť hrudníka ^a , bolesť ^a , asténia ^a , celkový pocit choroby ^c , periférny edém ^c	reakcia v mieste vpichu	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia na transfúziu ^e		

^a Pozri časť c (Popis vybraných nežiaducich reakcií).

^b U pacientov s alogénnou transplantáciou kostnej drene boli hlásené prípady GvHD a úmrtí (pozri časť c).

^c Zahŕňa bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgiu, myalgiu, bolesť končatín, muskuloskeletálnu bolesť, muskuloskeletálnu bolesť v hrudníku, bolesť krku.

^d Prípady boli pozorované po uvedení na trh u pacientov podstupujúcich transplantáciu kostnej drene alebo mobilizáciu PBPC.

^e Nežiaduce udalosti so zvýšeným výskytom u pacientov, ktorým bol podávaný filgrastim, v porovnaní s placebom, a ktoré boli spojené s následkami základnej malignity alebo cytotoxického chemoterapie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivenosť

Počas začiatkovej alebo následnej liečby v rámci klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh sa vyskytli reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie, vyrážky, žihľavky, angioedému, dyspnoea nízkeho krvného tlaku. Celkovo boli hlásenia častejšie po intravenóznom podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy vyskytli opätovne po znovu nasadení liečby, takže sa predpokladá príčinný vzťah. Liečba filgrastimom sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná alergická reakcia.

Plúcne nežiaduce udalosti

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh boli hlásené plúcne nežiaduce účinky zahŕňajúce intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcny edém a pľúcne infiltráty, ktoré v niektorých prípadoch viedli k respiračnému zlyhaniu alebo syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS), ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.4).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Pri podávaní filgrastimu boli hlásené prípady splenomegálie a ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli fatálne (pozri časť 4.4).

Syndróm kapilárneho presakovania

Pri používaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov boli hlásené prípady syndrómu kapilárneho presakovania. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Kožná vaskulitída

U pacientov liečených filgrastimom boli hlásené udalosti kožnej vaskulitídy. U pacientov liečených filgrastimom nie je známy mechanizmus vaskulitídy. U 2 % pacientov s SCN sa pri dlhodobej liečbe vyskytla kožná vaskulitída.

Leukocytóza

Leukocytóza (biele krvinky $> 50 \times 10^9/l$) sa vyskytla u 41 % zdravých darcov a prechodná trombocytopénia (krvné doštičky $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastimu a po leukaferéze sa vyskytla u 35 % darcov (pozri časť 4.4).

Sweetov syndróm

U pacientov liečených filgrastimom boli hlásené prípady Sweetovho syndrómu (akútna febrilná neutrofilná dermatóza).

Pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza)

U pacientov s nádorovým ochorením liečených filgrastimom sa zaznamenala pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza).

GvHD

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene, boli hlásené reakcie GvHD a úmrtia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Údaje z klinických štúdií u pediatrických pacientov poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou sú podobné, čo naznačuje, že neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach filgrastimu súvisiace s vekom. Jediným konzistentne hláseným nežiaducim účinkom bola muskuloskeletálna bolesť, čo sa zhoduje so skúsenosťami u dospelaj populácie.

Na ďalšie vyhodnotenie používania filgrastimu u pediatrických pacientov nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov.

Ďalšie osobitné populácie

Použitie u geriatrických pacientov

Nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti medzi pacientmi vo veku nad 65 rokov a mladšími dospelými (vo veku > 18 rokov) pacientmi dostávajúcimi cytotoxickú chemoterapiu a klinické skúsenosti neodhalili žiadne rozdiely v odpovediach medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyhodnotenie používania filgrastimu u geriatrických pacientov pre ostatné schválené indikácie filgrastimu.

Pediatrickí pacienti s SCN

U pediatrických pacientov s SCN dostávajúcich chronickú liečbu filgrastimom boli hlásené prípady zníženej hustoty kostného tkaniva a osteoporózy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovaní

Účinky predávkovania filgrastimom sa nestanovili.

Prerušenie liečby filgrastimom zvyčajne vedie k 50 % zníženiu počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s návratom k normálnym hodnotám v priebehu 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulanciá, faktory stimulujúce kolónie, ATC kód: L03AA02

Zefylyti je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Filgrastim obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastim) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi v priebehu 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov s SCN môže filgrastim navodiť mierne zvýšenie počtu cirkulujúcich eozinofilov alebo bazofilov voči základnej hladine. Niektorí títo pacienti môžu mať eozinofiliu alebo bazofiliu pred liečbou. Pri dodržaní odporúčaného dávkovania závisí zvýšenie počtu neutrofilov od dávky. Neutrofilové vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastimom, majú normálnu alebo lepšiu funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastimom klesá počet cirkulujúcich neutrofilov o 50 % v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastimu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu významne znižuje výskyt, závažnosť a trvanie neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastimom významne skracuje čas trvania febrilnej neutropénie, užívania antibiotík a hospitalizácie po chemoterapii akútnej myeloidnej leukémie alebo po myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Výskyt horúčky zaznamenaných infekcií nebola znížená. Čas trvania horúčky sa u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu liečbu s následnou transplantáciou kostnej drene neskrátil.

Použitie filgrastimu, či už samotného alebo po chemoterapii vedie k mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC je možné odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxickú terapiu vo vysokých dávkach, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako doplnok k nej. Podanie progenitorových buniek kostnej drene urýchľuje zotavenie krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov.

U príjemcov alogénnych periférnych progenitorových buniek mobilizovaných filgrastimom došlo podstatne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času neliečenej obnovy počtu trombocytov v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia hodnotiaca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou poukázala na zvýšenie rizika výskytu GvHD, mortality spojenej s liečbou (TRM, *treatment related mortality*) a mortality po podaní G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii sa u pacientov s akútnou a chronickou myelogénnou leukémiou nezistil žiadny vplyv na riziko výskytu GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií o alogénnych transplantáciách vrátane výsledkov z deviatich prospektívnych randomizovaných klinických skúšaní, 8 retrospektívnych štúdií a 1 štúdie typu prípad - kontrola sa nezistil vplyv na riziko výskytu akútnej GvHD, chronickej GvHD ani včasnej mortality spojenej s liečbou.

Tabuľka 3: Relatívne riziko (95 % IS) výskytu GvHD a TRM po liečbe s G-CSF po transplantácii kostnej drene

Relatívne riziko (95 % IS) výskytu GvHD a TRM po liečbe s G-CSF po transplantácii kostnej drene					
Publikácia	Obdobie trvania štúdie	N	Akútny stupeň II-IV GvHD	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 – 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna	1992 – 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)

štúdia (2004)					
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 – 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; niektoré štúdie používali GM-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov).

^bAnalýza zahŕňa pacientov, ktorí počas tohto obdobia podstúpili transplantáciu kostnej drene.

Použitie filgrastimu na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC
U normálnych darcov umožňuje dávka 10 mikrogramov/kg/deň podávaná subkutánne počas 4 – 5 po sebe nasledujúcich dní získať od väčšiny darcov po dvoch leukaferézach $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

Podávanie filgrastimu pacientom, deťom alebo dospelým s SCN (ťažkou vrodenou, cyklickou a idiopatickou neutropéniou) vedie k pretrvávajúcemu zvýšeniu absolútneho počtu neutrofilov v periférnej krvi a k redukcii infekcie a súvisiacich príhod.

Podávanie filgrastimu pacientom s HIV infekciou vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo myelosupresívnych liekov. Nebolo dokázané, že pacienti s HIV infekciou liečení filgrastimom vykazujú zvýšenú HIV replikáciu.

G-CSF tak, ako i iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klírens filgrastimu po subkutánnom a po intravenóznom podaní sa dá charakterizovať farmakokinetikou 1 rádu. Priemerný polčas eliminácie filgrastimu zo séra je približne 3,5 hodiny s hodnotou klírensu približne 0,6 ml/min./kg. Kontinuálna infúzia filgrastimu pacientom, ktorí sa zotavili po autológnej transplantácii kostnej drene, trvajúca až do 28 dní nevedla k akumulácii lieku a polčas eliminácie mal porovnateľné hodnoty. Koncentrácia filgrastimu v sére je priamo úmerná dávke, či už bol podaný intravenózne alebo subkutánne. Po subkutánnom podaní lieku v odporúčaných dávkach sa v sére koncentrácie udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 až 16 hodín. Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Filgrastim sa skúmal v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní trvajúcich až 1 rok, ktoré odhalili zmeny, ktoré možno pripísať očakávaným farmakologickým účinkom, vrátane zvýšenia leukocytov, myeloidnej hyperplázie kostnej drene, extramedulárnej granulopoézy a zväčšenia sleziny. Všetky tieto zmeny ustúpili po prerušení liečby.

Účinky filgrastimu na prenatálny vývoj sa skúmali u potkanov a králikov. Intravenózne (80 [mcg]/kg/deň) podávanie filgrastimu králikom počas organogenézy bolo toxické pre matku a pozorovala sa zvýšená frekvencia spontánnych potratov, postimplantačných strát a znížená priemerná veľkosť vrhu a hmotnosť plodu.

Na základe hlásených údajov od iných liekov obsahujúcich filgrastim, podobných ako referenčný liek, sa pozorovali porovnateľné nálezy plus zvýšené malformácie plodu pri dávke 100 µg/kg/deň, čo je pre matku toxická dávka, ktorá zodpovedá systémovej expozícii približne 50 – 90-násobku expozícií pozorovaných u pacientov liečených klinickou dávkou 5 [mcg]/kg/deň. Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku embryofetálnej toxicity bola v tejto štúdii 10 [mcg]/kg/deň, čo zodpovedá systémovej expozícii približne 3 – 5-násobku expozícií pozorovaných u pacientov liečených klinickou dávkou.

U gravidných potkanov sa nepozorovala materská ani fetálna toxicita pri dávkach až 575 [mcg]/kg/deň. Mladáta potkanov, ktorým sa podával filgrastim počas perinatálneho obdobia a

laktácie, vykazovali oneskorenie vo vonkajšej diferenciácii a spomalenie rastu (≥ 20 [mcg]/kg/deň) a mierne zníženú mieru prežívania (100 [mcg]/kg/deň).

Filgrastim nemá žiadny pozorovaný vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

octan sodný
sorbitol (E420)
polysorbát 80 (E433)
voda na injekcie
plynný dusík

6.2 Inkompatibility

Zefylyti sa nesmie riediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklo a plast, pokiaľ nie je zriedený v 50 mg/ml (5 %) roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného infúzneho roztoku sa preukázali na 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za podmienky a čas uchovávania pri používaní zodpovedá používateľ a normálne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte a prepravujete v chlade (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnená injekčná striekačka sa môže vybrať z chladničky na ambulantné použitie a ponechať pri izbovej teplote (nepresahujúcej 25 °C) maximálne jedenkrát počas maximálne 72 hodín, pričom sa končí vyznačeným dátumom expirácie. Po uplynutí tejto doby sa liek nesmie vrátiť do chladničky, ale musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená naplnená injekčná striekačka typu I s pevne zabudovanou ihlou z nehrdzavejúcej ocele v hrote a vytlačnou stupnicou od 0,1 ml do 1 ml (hlavné delenie 0,1 ml a vedľajšie delenie 0,025 ml až do 1 ml).

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Zefylyti je dostupný v jednotkových baleniach obsahujúcich 1 naplnenú injekčnú striekačku a 5 (1 balenie po 5) naplnených injekčných striekačiek s ochranou ihly alebo bez nej.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím je potrebné roztok vizuálne skontrolovať. Môže sa použiť len číry roztok bez častíc.

Zefylti neobsahuje žiadne konzervačné látky. Vzhľadom na možné riziko mikrobiálnej kontaminácie sú naplnené injekčné striekačky Zefylti určené len na jednorazové použitie.

Riedenie pred podaním (nepovinné)

V prípade potreby sa Zefylti môže riediť 5 % roztokom glukózy.

V žiadnom prípade sa neodporúča riediť na konečnú koncentráciu nižšiu ako 0,2 MU/ml (2 mikrogramy/ml).

Pacientom liečeným filgrastimom, ktorý je zriedeným na koncentráciu nižšiu ako 1,5 MU (15 [mcg]) na ml, sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA).

Príklad: V konečnom injekčnom objeme 20 ml, sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej ako 30 MU (300 [mcg]) podať 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) roztoku ľudského albumínu Ph. Eur.

Zefylti je kompatibilný so sklom a polypropylénom po zriedení v 5 % roztoku glukózy.

Použitie naplnenej injekčnej striekačky s ochranným krytom ihly

Ochranný kryt chráni ihlu po injekcii, aby sa zabránilo poraneniu ihlou. Normálna funkcia injekčnej ihly tým nie je ovplyvnená. Pomaly a rovnomerne stláčajte piest, až kým sa nepodá celá dávka a piest sa už nebude dať zatlačiť ďalej. Ďalej tlačte na piest a zároveň vytiahnite ihlu injekčnej striekačky z pacienta. Ochranný uzáver na ihlu chráni ihlu pri uvoľňovaní piesta.

Použitie naplnenej injekčnej striekačky bez ochranného krytu ihly

Naplnená injekčná striekačka bez bezpečnostného krytu ihly by mala byť aplikovaná pod dohľadom lekára.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. februára 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOENENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SAVÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Zefylti 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke
filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 0,5 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 MU filgrastimu (0,6 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Octan sodný, polysorbát 80 (E433), sorbitol (E420), plyný dusík a voda na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**Injekčný/infúzny roztok**

1 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným uzáverom ihly.
5 naplnených injekčných striekačiek s bezpečnostným krytom ihly.
1 naplnená injekčná striekačka bez bezpečnostného uzáveru ihly.
5 naplnených injekčných striekačiek bez bezpečnostného uzáveru ihly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Subkutánne alebo intravenózne podanie.
Netrepať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať v chlade. Neuchovávať v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zefykti 30 MU/0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA S BEZPEČNOSTNÝM KRYTOM IHLY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zefyalti 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke
filgrastim
Subkutánny alebo intravenózný spôsob podania

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Zefylti 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke
filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 0,5 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 MU filgrastimu (0,96 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Octan sodný, polysorbát 80 (E433), sorbitol (E420), plyný dusík a voda na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok

1 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným uzáverom ihly.
5 naplnených injekčných striekačiek s bezpečnostným krytom ihly.
1 naplnená injekčná striekačka bez bezpečnostného uzáveru ihly.
5 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným uzáverom ihly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Subkutánne alebo intravenózne podanie.
Netrepať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať v chlade. Neuchovávať v mrazničke.
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zefykti 48 MU/0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA S BEZPEČNOSTNÝM KRYTOM IHLY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zefyalti 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok
filgrastim
Subkutánny alebo intravenózný spôsob podania

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

0,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zefylti 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Zefylti 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke
filgrastim

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Zefylti a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zefylti
3. Ako používať Zefylti
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zefylti
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zefylti a na čo sa používa

Zefylti je rastový faktor bielych krviniek (faktor stimulujúci kolónie granulocytov) a patrí do skupiny liekov nazývaných cytokíny. Rastové faktory sú bielkoviny, ktoré sa prirodzene vytvárajú v tele, ale na liečebné účely je ich tiež možné vyrobiť biotechnologickým spôsobom. Zefylti účinkuje podporovaním kostnej drene, aby tvorila viac bielych krviniek.

Zníženie počtu bielych krviniek (neutropénia) môže nastať z viacerých dôvodov a vaše telo sa vtedy stáva menej schopným bojovať proti infekcii. Zefylti podporuje kostnú dreň, aby rýchlo tvorila nové biele krvinky.

Zefylti možno použiť:

- na zvýšenie počtu bielych krviniek po chemoterapii s cieľom predchádzať infekciám.
- na zvýšenie počtu bielych krviniek po transplantácii kostnej drene s cieľom predchádzať infekciám.
- pred chemoterapiou vo vysokej dávke, aby kostná dreň tvorila viac kmeňových buniek, ktoré je možné odobrať a potom vám ich znova vrátiť po liečbe. Odoberajú sa buď vám alebo darcovi. Kmeňové bunky sa potom vrátia do kostnej drene a budú tvoriť krvinky.
- na zvýšenie počtu bielych krviniek, ak máte závažnú chronickú neutropéniu s cieľom predchádzať infekciám.
- u pacientov s pokročilou HIV infekciou s cieľom znížiť riziko infekcií.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zefylti

Nepoužívajte Zefylti

- ak ste alergický na filgrastim alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Zefylti, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Povedzte svojmu lekárovi pred začiatkom liečby, **ak máte:**

- kosáčikovitú anémiu, pretože tento liek môže spôsobiť krízu kosáčikovitej anémie,
- osteoporózu (ochorenie kostí).

Počas liečby Zefyltiom ihneď povedzte svojmu lekárovi, **ak:**

- máte náhle prejavy alergie, ako napríklad vyrážku, svrbenie alebo žihľavku na koži, opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela, dýchavičnosť, pískanie alebo problémy s dýchaním, pretože to môžu byť prejavy závažnej alergickej reakcie (precitlivenosť).
- sa u vás vyskytne opuch tváre alebo členkov, krv v moči alebo hnedo zafarbený moč, alebo si všimnete, že močíte menej ako obvykle (glomerulonefritída).
- máte bolesti v ľavej hornej časti brucha, bolesti pod ľavou časťou hrudného koša alebo v hornej časti ľavého ramena (môžu to byť príznaky zväčšenia sleziny (splenomegálie) alebo možného prasknutia sleziny).
- si všimnete neobvyklé krvácanie alebo tvorbu modrín (toto môžu byť príznaky zníženého počtu krvných doštičiek (trombocytopenia) so zníženou schopnosťou zrážavosti krvi).

Zápal aorty (veľkej cievy, ktorá privádza krv zo srdca do tela) bol u pacientov s rakovinou a zdravých darcov zaznamenaný len zriedkavo. Medzi príznaky môžu patriť horúčka, bolesť brucha, malátnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Strata odpovede na filgrastim

Ak u vás nastane strata odpovede alebo neschopnosť udržať odpoveď na liečbu filgrastimom, váš lekár bude skúmať príčiny, vrátane toho, či sa vám vytvorili protilátky, ktoré neutralizujú aktivitu filgrastimu.

Váš lekár vás možno bude chcieť pozorne sledovať, pozri časť 4 tejto písomnej informácie.

Ak ste pacient so závažnou chronickou neutropéniou, môže u vás hroziť riziko vzniku rakoviny krvi (leukémia, myelodysplastický syndróm (MDS)). Ohľadom vašich rizík vzniku rakoviny krvi a testovania, ktoré je potrebné vykonať, sa poraďte so svojím lekárom. Ak sa u vás objaví rakovina krvi alebo bude u vás pravdepodobnosť jej vzniku, nemáte používať Zefylti, ak vám to nenariadil váš lekár.

Ak ste darca kmeňových buniek, musíte byť vo veku 16 až 60 rokov.

Buďte obzvlášť opatrný pri ďalších liekoch, ktoré stimulujú biele krvinky

Zefylti je jeden z liekov, ktoré patria do skupiny liekov, ktoré stimulujú tvorbu bielych krviniek. Váš lekár má vždy zaznamenať presný liek, ktorý užívate.

Iné lieky a Zefylti

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Zefylti nebol testovaný u tehotných ani dojčiacich žien.

Zefylti sa neodporúča používať počas tehotenstva.

Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi ak:

- ste tehotná alebo dojčíte,
- ak si myslíte, že ste tehotná alebo
- ak plánujete otehotniť.

Ak počas liečby Zefyltiom otehotníte, informujte o tom svojho lekára. Ak vám lekár nenariadi inak, počas používania Zefyltiu musíte prestať dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zefylti môže mierne ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento liek môže spôsobovať závrat. Odporúča sa počkať, ako sa budete cítiť po použití tohto lieku predtým, ako budete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Zefylti obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej naplnenej injekčnej striekačke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Zefylti obsahuje polysorbát 80 (E433)

Tento liek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Zefylti obsahuje sorbitol (E420)

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu (E420) v každom ml.

Sorbitol (E420) je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického *hereditary fructose intolerance*), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše) dieťa máte HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia, alebo má nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

3. Ako používať Zefylti

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste istí, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ako sa Zefylti podáva a koľko ho mám použiť?

Zefylti sa zvyčajne podáva denne injekciou do tkaniva tesne pod kožou (subkutánna injekcia). Môže sa tiež podávať denne ako pomalá injekcia do žily (intravenózna infúzia). Zvyčajná dávka závisí od vášho ochorenia a telesnej hmotnosti. Váš lekár vám povie, koľko Zefyltiu máte použiť.

Pacienti podstupujúci transplantáciu kostnej drene po chemoterapii:

Zvyčajne dostanete prvú dávku Zefyltiu aspoň 24 hodín po chemoterapii a aspoň 24 hodín potom ako dostanete transplantát kostnej drene.

Vy alebo vaši ošetrovatelia sa môžete naučiť, ako podávať subkutánne injekcie, aby ste mohli pokračovať v liečbe doma. Nemáte sa o to ale pokúšať skôr, ako budete riadne vyškolený vašim poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Ako dlho budem musieť používať Zefylti?

Zefylti budete musieť používať, kým sa váš počet bielych krviniek nevráti na normálnu hodnotu. Na sledovanie počtu bielych krviniek vo vašom tele sa budú vykonávať pravidelné krvné testy. Váš lekár vám povie, ako dlho budete musieť Zefylti používať.

Použitie u detí

Zefylti sa používa na liečbu detí liečených chemoterapiou alebo so závažne nízkym počtom bielych krviniek (neutropénia). Dávkovanie u detí liečených chemoterapiou je rovnaké akou dospelých.

Ak použijete viac Zefylti, ako máte

Nezvyšujte dávku, ktorú vám predpísal váš lekár. Ak ste použili viac lieku, ako ste mali, čo najskôr kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Zefylti

Ak ste vynechali injekciu alebo ste si vpichli príliš málo, čím skôr kontaktujte svojho lekára. Nepodávajte si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnikaaalebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby okamžite oznámte svojmu lekárovi:

- ak u vás dôjde k alergickej reakcii zahŕňajúcej slabosť, pokles krvného tlaku, problémy s dýchaním, opuch tváre (anafylaxia), kožnú vyrážku, svrbiacu vyrážku (žihľavka), opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla (angioedém) a dýchavičnosť (dyspnoe).
- ak u vás dôjde ku kašľu, horúčke a problémom s dýchaním (dyspnoe), pretože to môže byť prejav syndrómu akútnej respiračnej tiesne (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*).
- ak sa u vás objaví poškodenie obličiek (glomerulonefritída). Poškodenie obličiek bolo pozorované u niektorých pacientov dostávajúcich filgrastim. Ak sa u vás objaví opuch tváre alebo členkov, krv v moči, alebo hnedé sfarbenie moču, alebo si všimnete, že močíte menej ako obvykle, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledujúcich vedľajších účinkov:
 - o opuchy alebo zdureniny, ktoré môžu byť spojené s menej častým močením, ťažkosťami s dýchaním, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú rýchlo.

Môžu to byť príznaky ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje presakovanie krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje okamžitú lekárska starostlivosť.

- ak máte kombináciu akýchkoľvek z nasledovných príznakov:
 - o horúčka alebo tras, alebo pocit veľkého chladu, zrýchlený pulz srdca, zmätenosť alebo dezorientácia, dýchavičnosť, extrémna bolesť alebo nepohodlie a vlhká alebo spenená koža.

Tieto príznaky môžu byť prejavom stavu nazývaného „sepsa“ (tiež nazývaný „otrava krvi“), závažnej infekcie s celotelovou zápalovou odpoveďou, ktorý môže byť život ohrozujúci a kedyje potrebná okamžitá lekárska starostlivosť.

- ak budete mať bolesti v ľavej hornej časti brucha, bolesti pod ľavou časťou hrudného koša alebo v hornej časti ramena, keďže môže ísť o problém s vašou slezinou (zväčšenie sleziny (splenomegália) alebo prasknutie sleziny),
- ak ste liečený na závažnú chronickú neutropéniu a máte krv v moči (hematúria). Váš lekár môže pravidelne vyšetrovať váš moč, ak sa u vás objaví tento vedľajší účinok, alebo ak vo vašom moči nájde bielkoviny (proteinúria).

Častým vedľajším účinkom filgrastimu je bolesť vo svaloch alebo kostiach (muskuloskeletálna bolesť), ktorá sa môže zmierniť užívaním bežných liekov proti bolesti (analgetiká). U pacientov

podstupujúcich transplantáciu kmeňových buniek alebo kostnej drene môže dochádzať k reakcii štep proti hostiteľovi (*Graft versus host disease*, GvHD). Ide o reakciu buniek darcu proti pacientovi, ktorý prijíma transplantát. Prejavy a príznaky zahŕňajú vyrážku na dlaniach rúk alebo chodidlách a vredy a bolesť v ústach, čreve, pečeni, na koži alebo očiach, pľúcach, vagíne a kĺboch.

U zdravých darcov kmeňových buniek môže byť pozorovaný nárast počtu bielych krviniek (leukocytóza) a pokles počtu krvných doštičiek, ktorý znižuje schopnosť krvi zrážať sa (trombocytopénia). Váš lekár bude sledovať tieto účinky.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- pokles počtu krvných doštičiek, ktorý znižuje schopnosť krvi zrážať sa (trombocytopénia),
- nízky počet červených krviniek (anémia),
- bolesť hlavy,
- hnačka,
- vracanie,
- nevoľnosť,
- neobvyklé vypadávanie vlasov alebo ich rednutie (alopécia),
- únava,
- bolesť a opuch v sliznici tráviaceho traktu, ktorý prechádza od úst po konečník (zápal slizníc),
- horúčka (pyrexia).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

- zápal pľúc (bronchitída),
- infekcia horných dýchacích ciest,
- infekcia močových ciest,
- znížená chuť do jedla,
- problémy so spánkom (insomnia),
- závrat,
- znížená citlivosť, najmä na koži (hypestézia),
- trpnutie alebo necitlivosť rúk alebo nôh (parestézia),
- nízky krvný tlak (hypotenzia),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- kašeľ vykašliavanie krvi (hemoptýza),
- bolesť v ústach a hrdle (orofaryngeálna bolesť),
- krvácanie z nosa (epistaxa),
- zápcha,
- bolesť v ústach,
- zväčšenie pečene (hepatomegália),
- vyrážka,
- sčervenanie kože (erytém),
- svalové kŕče,
- bolesť pri močení (dyzúria),
- bolesť na hrudníku,
- bolesť,
- celková slabosť (asténia),
- celkový pocit choroby (malátnosť),
- opuch rúk a nôh (periférny edém),
- zvýšené hladiny určitých enzýmov v krvi,
- chemické zmeny v krvi,
- reakcia na transfúziu.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):

- zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza),
- alergická reakcia (precitlivenosť),
- odmietnutie transplantovanej kostnej drene (reakcia štep proti hostiteľovi),
- vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, ktoré môžu spôsobovať dnu (hyperurikémia) (zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi),

- poškodenie pečene spôsobené blokováním malých žíl v pečeni (venookluzívne ochorenie),
- pľúca nefungujú správne, čo vedie k dýchavičnosti (respiračné zlyhanie),
- opuch a/alebo tekutina v pľúcach (pľúcny edém),
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc),
- neobvyklé RTG snímky pľúc (pľúcne infiltráty),
- krvácanie do pľúc (pľúcna hemorágia),
- nedostatočný príjem kyslíka v pľúcach (hypoxia),
- vystúpená kožná vyrážka (makulopapulárna vyrážka),
- ochorenie, ktoré znižuje hustotu kostí, čím slabnú, stávajú sa krehkými a ľahko sa lámu (osteoporóza),
- reakcia v mieste vpichu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):

- silná bolesť kostí, hrudníka, čreva alebo kĺbov (kríza kosáčikovitej anémie),
- náhla život ohrozujúca alergická reakcia (anafylaktická reakcia),
- bolesť a opuch kĺbov, podobné dne (pseudodna),
- zmeny v tom ako vaše telo upravuje množstvo tekutín vo vašom tele a možné následné opúchanie (poruchy objemu tekutín),
- zápal krvných ciev v koži (kožná vaskulitída),
- slivkovo sfarbené, zvýšené boľavé vredy na končatinách a niekedy aj tvári a krku s horúčkou (Sweetov syndróm),
- zhoršenie reumatoidnej artritídy,
- neobvyklé zmeny moču,
- zníženie kostnej hustoty,
- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), pozri časť 2.
- tvorba krvných buniek mimo kostnej drene (extramedulárna hematopoéza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zefylti

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na naplnenej injekčnej striekačke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnená injekčná striekačka sa môže vybrať z chladničky na ambulantné použitie a ponechať pri izbovej teplote (nepresahujúcej 25 °C) maximálne jedenkrát počas maximálne 72 hodín, pričom sa končí vyznačeným dátumom expirácie. Po uplynutí tejto doby sa liek nesmie vrátiť do chladničky, ale musí sa zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo sú v ňom častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zefylti obsahuje

- Zefylti 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok: každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov jednotiek (MU), 300 mikrogramom [mcg] filgrastimu v 0,5 mL (čo zodpovedá 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok: každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov jednotiek (MU), 480 mikrogramom [mcg] filgrastimu v 0,5 mL (čo zodpovedá 0,96 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú octan sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 (E433), plynny dusík a voda pre injekciu. Pozri časť 2 "Zefylti obsahuje sorbitol (E420), polysorbát 80 (E433) a sodík".

Ako vyzerá Zefylti a obsah balenia

Zefylti je číry, bezfarebný alebo mierne žltkastý injekčný/infúzny roztok v sklenenej naplnenej injekčnej striekačke s ihlou (z nehrdzavejúcej ocele) s bezpečnostným krytom ihly alebo bez neho.

Zefylti je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 a 5 naplnených injekčných striekačiek (s bezpečnostným uzáverom ihly a bez neho). Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Tel: + 49 895589090

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

ARROW GENERIQUES
Tél: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Generis Farmaceutica S. A
Tel: +351 21 4967120

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

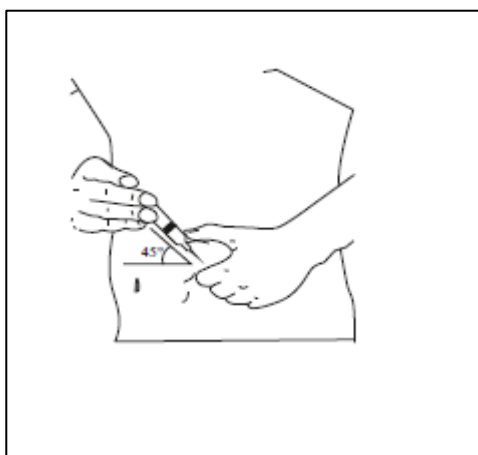
Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na samostatné podanie injekcie

V tejto časti nájdete informácie o tom, ako je možné podať si injekciu prípravku Zefylti. **Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sami, pokiaľ vám to lekár alebo zdravotná sestra neukázali.** Zefylti sa dodáva s bezpečnostným krytom ihly a váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako ho používať. Ak si nie ste istý, ako si podať injekciu, alebo máte akékoľvek otázky, požiadajte o pomoc svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

1. Umyte si ruky.
2. Vyberte injekčnú striekačku z obalu a odstráňte ochranný kryt z ihly. Injekčné striekačky sú vybavené objemovou stupnicou, ktorá umožňuje v prípade potreby použiť čiastočnú dávku. Každý stupeň zodpovedá objemu 0,025 ml. Ak je potrebné čiastočné použitie injekčnej striekačky, pred podaním injekcie odstráňte prebytočný roztok.
3. Skontrolujte dátum expirácie (EXP) na štítku naplnenej injekčnej striekačky. Nepoužívajte prípravok po poslednom dni uvedeného mesiaca.
4. Skontrolujte vzhľad prípravku Zefylti. Roztok musí byť číry a bezfarebný. Ak sa na ňom objaví akékoľvek zmeny farby, zákal alebo častice, nesmiete ho používať.
5. Kožu v mieste vpichu očistite alkoholovým tampónom.
6. Stlačte pokožku medzi palcom a ukazovákom, aby ste vytvorili kožnú riasu.
7. Rýchlym a pevným pohybom vpichnete ihlu do kožného záhybu.



8. Pokožku držte stlačenú a pomaly a rovnomerne stláčajte piest, až kým nepodáte celú dávku a piest už nebude možné stlačiť. Neuvoľňujte tlak na piest.
9. Po vstreknutí tekutiny vyberte injekčnú striekačku z kože, pričom držte piest a potom pustite kožu.
10. Uvoľnite piest. Bezpečnostný kryt ihly sa rýchlo zasunie a zakryje ihlu.
11. Nepoužitý výrobok alebo odpad zlikvidujte. Každú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu.

Nasledujúce informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pred použitím je potrebné roztok vizuálne skontrolovať. Môže sa použiť len číry roztok bez častíc. Pred použitím injekčnú striekačku skontrolujte a použite len vtedy, ak je neporušená a nevykazuje žiadne praskliny alebo známky poškodenia, kryt ihly je neporušený a riadne zaistený a ihla nie je odhalená/ohnutá.

Náhodné vystavenie teplotám pod bodom mrazu nemá nepriaznivý vplyv na stabilitu prípravku Zefylti.

Injekčné striekačky Zefylti sú určené len na jednorazové použitie.

Riedenie pred podaním (nepovinné)

V prípade potreby sa Zefylti môže riediť v 50 mg/ml (5 %) roztoku glukózy. Zefylti sa nesmie riediť roztokmi chloridu sodného.

V žiadnom prípade sa neodporúča riediť na konečnú koncentráciu nižšiu ako 0,2 MU/ml (2 mikrogramy/ml).

Pacientom liečeným filgrastimom zriedeným na koncentrácie nižšie ako 1,5 MU/ml (15 mikrogramov/ml) sa má pridať ľudský sérový albumín (HSA), aby sa dosiahla konečná koncentrácia 2 mg/ml.

Príklad: V konečnom injekčnom objeme 20 ml sa celkové dávky filgrastimu nižšie ako 30 MU (300 mikrogramov) majú podávať až po pridaní 0,2 ml (20 %) 200 mg/ml roztoku ľudského albumínu Ph. Eur.

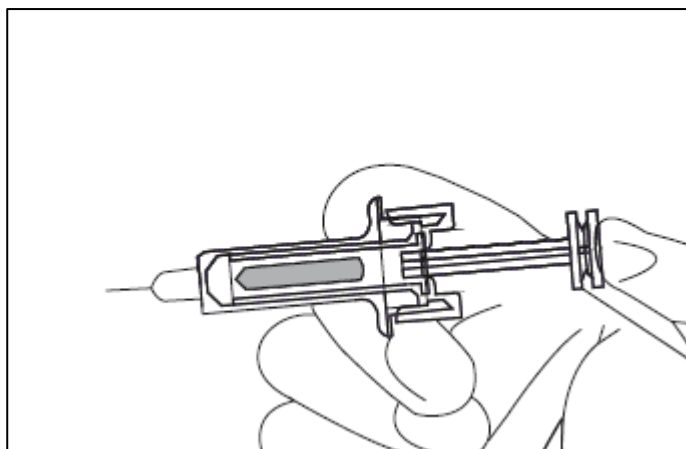
Filgrastim je kompatibilný so sklom a polypropylénom po zriedení v 50 mg/ml (5 %) roztoku glukózy.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska by sa mal výrobok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku po otvorení pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

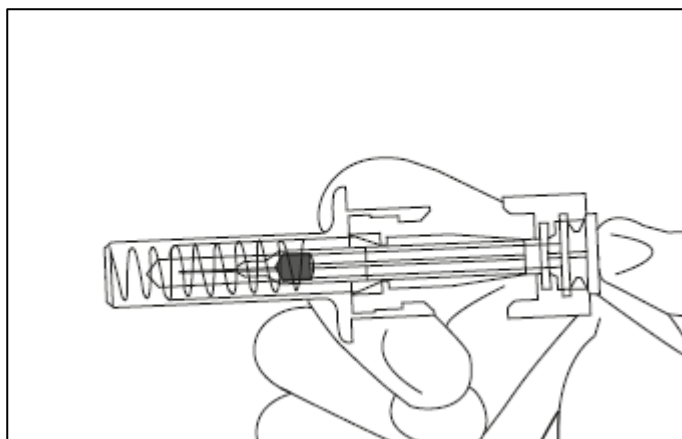
Použitie naplnenej injekčnej striekačky s pasívnou bezpečnostnou ihlou UltraSafe

Naplnená injekčná striekačka je vybavená bezpečnostným krytom ihly UltraSafe, ktorý chráni pred pichnutím ihlou. Pri manipulácii s naplnenou injekčnou striekačkou držte striekačku tak, aby sa vaše prsty nedotýkali ihly.

1. Injekciu podajte tak, ako je opísané vyššie.
2. Stláčajte piest, pričom držte kožnú riasu, kým sa neaplikuje celá dávka. Pasívny ochranný kryt ihly sa NEAKTIVUJE, kým sa nepodá CELÁ dávka.



3. Odstráňte injekčnú striekačku z kože, potom pustite piest a nechajte ihlu pohybovať sa nahor, kým nebude celá ihla chránená a nezapadne na miesto.



Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.