

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Zefylti 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Zefylti 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zefylti 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine vsebuje 60 milijonov enot (M e.) (enakovredno 600 mikrogramom [µg]) filgrastima\*.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 M e. (enakovredno 300 µg) filgrastima v 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine vsebuje 96 milijonov enot (M e.) (enakovredno 960 mikrogramom [µg]) filgrastima\*.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 M e. (enakovredno 480 µg) filgrastima v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

\*Filgrastim (rekombinantni humani metionil granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) pridobljen s pomočjo rekombinantne DNK tehnologije v celicah *Escherichia coli*.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 (E433) in 50 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Zefylti je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga, pri katerih obstaja povečano tveganje za dlje trajajočo hudo nevtropenijo.

Varnost in učinkovitost zdravila Zefylti, med odraslimi in otroci, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, sta podobni.

Zdravilo Zefylti se uporablja za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (PBPC - peripheral blood progenitor cells).

Pri otrocih in odraslih bolnikih s hudo obliko kongenitalne, ciklične ali idiopatske nevtropenije z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC – absolute neutrophil count)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  in anamnezo hudih ali ponavljajočih se okužb, je indicirana dolgotrajna uporaba zdravila Zefylti zato, da se poveča število nevtrofilcev in zmanjša pogostost nastanka in trajanja z okužbami povezanih dogodkov.

Zdravilo Zefylti se uporablja za zdravljenje persistentne nevtropenije (ANC manjše ali enako  $1 \times 10^9/l$ ) pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, z namenom zmanjšanja tveganja bakterijskih okužb, ko druge oblike zdravljenja nevtropenije niso primerne.

## **4.2. Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje s filgrastimom se lahko predpiše samo v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima izkušnje na področju zdravljenja z granulocitne kolonije stimulirajočimi faktorji (G-CSF - granulocyte-colony stimulating factor) in hematologije, in ki razpolaga z ustreznimi diagnostičnimi pripomočki. Postopek izplavljanja in afereze bi moral potekati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in v katerem lahko na ustrezen način spremlja krvotvorne matične celice.

### Uveljavljena citotoksična kemoterapija

#### *Odmerjanje*

Priporočeni odmerek filgrastima je 0,5 M e. ( $5 \mu g$ )/kg/dan. Bolnik lahko prvi odmerek filgrastima prejme najmanj 24 ur po citotoksični kemoterapiji.

V randomiziranih kliničnih preskušanjih so uporabljali subkutani odmerek  $230 \mu/m^2$ /dan (4 do  $8,4 \mu/kg$ /dan).

Dnevno odmerjanje filgrastima se mora nadaljevati, dokler pričakovano najnižje število nevtrofilcev ne preide na višji novo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Po uveljavljeni kemoterapiji za čvrste tumorje, limfome in pri limfoidni levkemiji se pričakuje, da bo trajanje zdravljenja, če želimo doseči zahtevane kriterije, do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju za hudo mieloično levkemijo je trajanje zdravljenja lahko znatno daljše (tudi do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme odmerjanja citotoksične kemoterapije.

Pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, se 1. ali 2. dan po začetku zdravljenja s filgrastimom običajno pojavi začasno povečanje števila nevtrofilcev. Če želimo doseči dolgotrajni učinek zdravljenja, pa zdravljenja s filgrastimom ne smemo prekiniti, dokler najnižja vrednost števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se njihovo število ne povrne na običajno raven. Prezgodnja prekinitev zdravljenja s filgrastimom, preden število nevtrofilcev pade na pričakovano najnižjo raven, ni priporočljiva.

#### *Način uporabe*

Filgrastim lahko dajemo dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije zdravila, razredčenega z raztopino glukoze (5%) (glejte poglavje 6.6). Subkutana uporaba je v večini primerov primernejša. Obstajajo dokazi iz študije o uporabi enkratnih odmerkov, ki kažejo, da je lahko pri intravenskem dajanju zdravila trajanje učinka krajše. Klinični pomen te ugotovitve pri uporabi večkratnih odmerkov ni jasen. Izbira poti uporabe zdravila naj bo odvisna od kliničnih okoliščin pri posamezniku.

### Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga

#### *Odmerjanje*

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 1 M e. (10 µg)/kg/dan. Bolnik lahko prvi odmerek zdravila Zefylti prejme najmanj 24 urah po citotoksični kemoterapiji oziroma najmanj 24 ur po infuziji kostnega mozga.

Ko najnižje število nevtrofilcev preide na višji nivo, je treba koncentracijo dnevnega odmerka filgrastima prilagoditi, da bi se izognili nihanju v številu nevtrofilcev, kot kaže spodnja preglednica:

**Tabela 1: dnevni odmerek filgrastima glede na odziv nevtrofilcev**

| Število nevtrofilcev                                                                                                                                                            | Prilagoditev odmerka zdravila Zefylti |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| > 1 x 10 <sup>9</sup> /l 3 zaporedne dni                                                                                                                                        | Zmanjšajte na 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan  |
| Če ANC ostane > 1 x 10 <sup>9</sup> /l še naslednje 3 zaporedne dni                                                                                                             | Prekinite zdravljenje s filgrastimom  |
| Če se med zdravljenjem absolutno število nevtrofilcev zmanjša, tako da je vrednost < 1 x 10 <sup>9</sup> /l, je treba odmerek zdravila Zefylti povečati, kot je opisano zgoraj. |                                       |
| ANC = absolutno število nevtrofilcev                                                                                                                                            |                                       |

#### *Način uporabe*

Filgrastim lahko dajemo v obliki 30-minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali v obliki kontinuirane 24-urne subkutane infuzije. Zdravilo Zefylti je treba razredčiti z 20 ml raztopine 5% glukoze (glejte poglavje 6.6).

Za izplavljanje matičnih celic v periferno kri pri bolnikih, zdravljenih z mielosupresivno ali mieloablativno terapijo, ki ji sledi avtologna presaditev matičnih celic iz periferne krvi

#### *Odmerjanje*

Če se uporablja samostojno, je priporočeni odmerek filgrastima za izplavljanje matičnih celic iz periferne krvi 1 x M e. (10 µg)/kg/dan od 5 do 7 zaporednih dni. Časovna razporeditev levkaferiz: običajno zadostujeta 1 do 2 levkaferizi 5. in 6. dan. V drugih primerih bo morda potrebna še dodatna levkaferiza. Odmerjanje filgrastima naj traja vse do zadnje levkaferize.

Priporočen odmerek filgrastima za izplavljanje matičnih celic iz periferne krvi po mielosupresivni kemoterapiji je 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan od prvega dne po koncu kemoterapije, pa dokler pričakovani padec števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Levkaferize je potrebno izvesti v obdobju, ko se absolutno število nevtrofilcev poveča iz < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l na > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. Pri bolnikih, ki niso bili izpostavljeni dolgotrajni kemoterapiji, ponavadi zadošča ena levkaferiza. V drugih primerih se priporočajo dodatne levkaferize.

#### *Način uporabe*

Filgrastim za izplavljanje matičnih celic v periferno kri pri samostojni uporabi:

Filgrastim lahko dajemo v obliki 24-urne kontinuirane subkutane infuzije ali subkutane injekcije. Za infundiranje je treba filgrastim razredčiti z 20 ml raztopine 5% glukoze (glejte poglavje 6.6).

Filgrastim za izplavljanje matičnih celic v periferno kri po mielosupresivni kemoterapiji:

Filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

Izplavljanje matičnih celic v periferno kri pri zdravih darovalcih pred alogensko presaditvijo matičnih celic iz periferne krvi

#### *Odmerjanje*

Za postopek izplavljanja matičnih celic v periferno kri zdravi darovalci 4 do 5 dni zapored prejmejo filgrastim v odmerku 1 M e. (10 µg)/kg/dan. Z levkaferizo je potrebno pričeti 5. dan, če je potrebno, pa z njo nadaljujete tudi 6. dan, da bi zbrali 4 milijone CD34<sup>+</sup> celic/kg telesne mase prejemnika.

### *Način uporabe*

Filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

### Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

#### *Odmerjanje*

Kongenitalna nevtropenija:

Priporočeni začetni odmerek je 1,2 M e. (12 µg)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Idiopatska ali ciklična nevtropenija:

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Prilagoditev odmerka:

Filgrastim je potrebno odmerjati dnevno v obliki subkutanih injekcij, dokler število nevtrofilcev ne preseže  $1,5 \times 10^9/l$  in ga je na tej ravni mogoče vzdrževati. Ko je ta meja dosežena, je treba določiti minimalen učinkovit odmerek za vzdrževanje te ravni. Dolgotrajno dnevno odmerjanje je potrebno za vzdrževanje ustreznega števila nevtrofilcev. Po eno- ali dvotedenskem zdravljenju se začetni odmerek lahko podvoji ali prepolovi, odvisno od odziva bolnika. Za to, da bi povprečno število nevtrofilcev ostalo med  $1,5 \times 10^9/l$  in  $10 \times 10^9/l$ , se odmerek lahko prilagaja glede na posameznika vsak teden oz. vsaka dva tedna. V kliničnih preskušanjih so pri 97% bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, zabeležili popoln odziv z odmerki  $\leq 24 \mu\text{g/kg/dan}$ . Dolgoročna varnost odmerjanja filgrastima v odmerkih, večjih od  $24 \mu\text{g/kg/dan}$ , bolnikom s hudo kronično nevtropenijo, ni bila ugotovljena.

### *Način uporabe*

Prirojena, idiopatska ali ciklična nevtropenija: Filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

### Bolniki z okužbo HIV

#### *Odmerjanje*

Za zaustavitev napredovanja nevtropenije:

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 0,1 M e. (1 µg)/kg/dan s povečanjem koncentracije na največ 0,4 M e. (4 µg)/kg/dan, dokler ni doseženo normalno število nevtrofilcev, ki ga je mogoče tudi vzdrževati (absolutno število nevtrofilcev  $> 2 \times 10^9/l$ ). V kliničnih preskušanjih se  $> 90\%$  bolnikov odzvalo na te odmerke, tako da so za ustavitev napredovanja nevtropenije v povprečju potrebovali mediano 2 dni.

Pri manjšem številu bolnikov ( $< 10\%$ ) so bili za ustavitev napredovanja nevtropenije potrebni odmerki do 1 M e. (10 µg)/kg/dan.

Za ohranjanje normalnega števila nevtrofilcev:

Ko ustavimo napredovanje nevtropenije, je potrebno določiti minimalen učinkovit odmerek, za vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev. Priporoča se prilagoditev dnevnega odmerka v vrednosti 30 M e. (300 µg)/dan. Glede na absolutno število nevtrofilcev pri posameznih bolnikih bodo morda potrebne nadaljnje prilagoditve odmerkov, zato da bi bilo število nevtrofilcev večje od  $2 \times 10^9/l$ . V kliničnih preskušanjih je bilo za to, da bi bilo absolutno število nevtrofilcev večje od  $2 \times 10^9/l$ , potrebno odmerjati 30 M e. (300 µg)/dan od 1 do 7 dni na teden, pri čemer so bolniki v povprečju prejeli 3 odmerke na teden. Za to, da bi bilo absolutno število nevtrofilcev večje od  $2 \times 10^9/l$ , bo morda potrebno dolgotrajno zdravljenje.

### *Način uporabe*

Odpravljanje nevtropenije ali ohranjanje normalnega števila nevtrofilcev: Filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

### Starejši

V kliničnih preskušanjih s filgrastimom je sodelovalo tudi manjše število starejših bolnikov, vendar posebnih raziskav v tej skupini niso izvajali, zato priporočenih odmerkov ne moremo navesti.

### Bolniki z okvaro ledvic

Raziskave v zvezi z učinkom filgrastima na bolnike s hudo okvaro ledvic ali jeter so pokazale, da ima zdravilo na te bolnike podoben farmakokinetičen in farmakodinamičen učinek kot pri zdravih posameznikih. Prilagajanje odmerka v tem primeru ni potrebno.

### Pediatrična uporaba pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo in rakom

65% bolnikov, ki so sodelovali v raziskovalnem programu za bolnike s hudo kronično nevtropenijo, je bilo mlajših od 18 let. Učinkovitost zdravljenja pri tej starostni skupini, v kateri so bili predvsem bolniki s kongenitalno nevtropenijo, je bila jasna. Varnostni profili bolnikov, ki so jih zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, se niso razlikovali.

Podatki iz kliničnih raziskav pri pediatričnih bolnikih so pokazali, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo podobni.

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike so enaki kot za odrasle osebe, ki prejema mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri vseh indikacijah

#### *Preobčutljivost*

Pri bolnikih, ki so zdravljeni s filgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Pri bolnikih s klinično pomembno preobčutljivostjo je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prekiniti. Ne dajajte filgrastima bolnikom, ki imajo v anamnezi preobčutljivost na filgrastim ali pegfilgrastim.

#### *Neželeni učinki na pljučih*

Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljučih, še posebno o intersticijski bolezni pljuč. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice. Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov in poslabšanjem pljučne funkcije, so lahko preliminarni znaki sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – acute pulmonary distress syndrome). V takšnih primerih je treba zdravljenje s filgrastimom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### *Glomerulonefritis*

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim in pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so dogodki glomerulonefritisa izzveneli po zmanjšanju odmerka ali prenehanju dajanja filgrastima ali pegfilgrastima. Priporočljivo je spremljanje s preiskavami urina.

#### *Sindrom prepuščanja kapilar*

Po uporabi G-CSF so poročali o sindromu prepuščanja kapilar, ki je lahko življenje ogrožajoč, če zdravljenje ni pravočasno. Zanj so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokoncentracija. Bolnike, ki se jim pojavijo simptomi sindroma prepuščanja kapilar, je treba skrbno spremljati, prejeti pa morajo tudi standardno simptomatsko zdravljenje, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

#### *Splenomegalija in ruptura vranice*

Pri zdravih darovalcih in pri bolnikih so po uporabi filgrastima poročali o običajno asimptomatskih primerih splenomegalije in o primerih rupture vranice. Nekateri primeri rupture vranice so bili smrtni, zato je treba velikost vranice skrbno spremljati (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo rupture vranice je treba pomisliti pri darovalcih in/ali pri bolnikih, ki tožijo o bolečinah v zgornjem levem delu trebuha ali o bolečinah na vrhu rame. Ugotovili so, da zmanjšanje odmerka filgrastima pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo upočasni ali zaustavi napredovanje povečevanja vranice; pri 3% bolnikov je bila potrebna splenektomija.

#### *Rast malignih celic*

Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor lahko spodbuja rast mieloičnih celic *in vitro*, podobne učinke pa je možno opaziti tudi pri nekaterih nemieloičnih celicah *in vitro*.

#### *Mielodisplastični sindrom ali kronična mieloična levkemija*

Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali s kronično mieloično levkemijo še nista bili ugotovljeni. Filgrastim ni indiciran za uporabo pri teh boleznih. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije pri kronični mieloični levkemiji od akutne mieloične levkemije.

#### *Akutna mieloična levkemija*

Glede na omejene podatke o varnosti in učinkovitosti uporabe pri bolnikih s sekundarno AML je treba filgrastim uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z na novo nastalo AML, starih < 55 let, in dobro citogenetiko (t(8;21), t(15;17), ter inv(16)) še nista bili ugotovljeni.

#### *Trombocitopenija*

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o trombocitopeniji. Število trombocitov je treba skrbno spremljati, še posebej v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, pri katerih se pojavi trombocitopenija (število trombocitov < 100 x 10<sup>9</sup>/l), je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka filgrastima.

#### *Levkocitoza*

Število belih krvničk 100 x 10<sup>9</sup>/l ali več so ugotovili pri manj kot 5% bolnikov z rakom, ki so prejeli filgrastim v odmerkih, večjih od 0,3 M e./kg/dan (3 µg/kg/dan). Poročali niso o nobenih neželenih učinkih, ki bi jih lahko neposredno pripisali tej stopnji levkocitoze, vendar je treba glede na potencialno tveganje, povezano s pojavom hude levkocitoze, pri teh bolnikih med zdravljenjem s filgrastimom redno določati število belih krvničk. Če po doseženem pričakovanem najnižjem številu levkocitov le-to potem preseže 50 x 10<sup>9</sup>/l, je treba takoj prenehati z dajanjem filgrastima. Kadar filgrastim dajemo za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri, je treba prenehati z

dajanjem filgrastima oziroma zmanjšati njegov odmerek, če se število levkocitov poveča na  $> 70 \times 10^9/l$ .

### *Imunogenost*

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnja nastajanja protiteles proti filgrastimu je na splošno nizka. Vezavna protitelesa se pojavijo po pričakovanjih pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezovali z nevtralizacijskim delovanjem.

### *Aortitis*

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo zvišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. c-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je izzvenel po ukinitvi G-CSF (glejte tudi poglavje 4.8).

### Posebno opozorilo in previdnostni ukrepi, povezani s sočasnimi boleznimi

#### *Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z genetsko predispozicijo za srpaste celice in pri srpastocelični anemiji*

Pri uporabi filgrastima pri bolnikih z genetsko predispozicijo za srpaste celice ali s srpastocelično anemijo so poročali o srpastoceličnih krizah, ki so bile v nekaterih primerih smrtne. Zdravniki morajo biti previdni, ko predpisujejo filgrastim pri bolnikih z genetsko predispozicijo za srpaste celice ali s srpastocelično anemijo.

### *Osteoporoza*

Pri bolnikih z osteoporotičnimi obolenji kosti, ki se neprekinjeno zdravijo s filgrastimom dlje kot 6 mesecev, je lahko indicirano spremljanje kostne gostote.

### Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Filgrastima se ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije preko uveljavljenih shem odmerjanja.

#### *Tveganja, povezana s povečanimi odmerki kemoterapije*

Posebna previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih, ker ni bil dokazan boljši izid, kar zadeva tumorje in lahko večji odmerki kemoterapevtikov vodijo do povečane toksičnosti, vključno s srčnimi, pljučnimi, nevrološkimi in dermatološkimi učinki (glejte navodila za predpisovanje za posamezne uporabljene kemoterapevtike).

#### *Učinek kemoterapije na eritrocite in trombocite*

Zdravljenje samo s filgrastimom ne preprečuje pojava trombocitopenije in anemije, ki se pojavita zaradi mielosupresivne kemoterapije. Zaradi možnosti prejetja večjih odmerkov kemoterapije (npr. polnih odmerkov po predpisani shemi), je lahko bolnik bolj ogrožen zaradi trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna pri uporabi enega kemoterapevtika ali kombinacije kemoterapevtikov, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Ugotovljeno je bilo, da krvotvorne matične celice, ki so bile izplavljene s filgrastimom, zmanjšajo stopnjo in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablativni kemoterapiji.

## *Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in rakom pljuč*

V opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila sta bila mielodisplastični sindrom (MDS) in akutna mieloična levkemija (AML) povezana z uporabo pegfilgrastima, alternativnega G-CSF zdravila, skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo pri bolnikih z rakom dojke in rakom pljuč. Podobne povezave med filgrastimom in MDS/AML niso opazili. Kljub temu je treba bolnike z rakom dojke in rakom pljuč spremljati glede znakov in simptomov MDS/AML.

### *Drugi posebni previdnostni ukrepi*

Učinki filgrastima na bolnike z znatno zmanjšanim številom matičnih celic mieloične vrste niso bili raziskani. Filgrastim deluje v glavnem na prekurzorje za nevtrofilce, kar vpliva na povišanje števila nevtrofilcev. Zaradi tega lahko pri bolnikih z zmanjšanim številom prekurzorjev pride tudi do manjšega odziva nevtrofilcev (kot npr. pri bolnikih, ki prejemajo obsežno radioterapijo ali kemoterapijo, ali pri tistih, pri katerih je prišlo do tumorske infiltracije kostnega mozga).

Pri bolnikih, ki so prejemali velike odmerke kemoterapije, ki jim je sledila presaditev, so občasno poročali o žilnih boleznih, vključno z venookluzivno boleznijo in motnjami volumna tekočin.

Obstajajo poročila o reakciji presadka proti gostitelju (GvHD - »graft vs host disease«) in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so prejemali G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje 4.8 in 5.1).

Povečana hematopoetska aktivnost kostnega mozga kot odziv na zdravljenje z rastnim faktorjem je bila povezana s prehodno nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri interpretaciji izidov obarvanja kosti.

### Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih v postopku izplavljanja matičnih celic v periferno kri

#### *Izplavljanje*

Prospektivnih randomiziranih primerjav obeh priporočenih metod izplavljanja (z uporabo filgrastima samega, ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo) pri isti populaciji bolnikov ni. Stopnja variabilnosti med posameznimi bolniki in med laboratorijskimi preiskavami za določanje števila CD34<sup>+</sup> celic pomeni, da je neposredna primerjava med različnima študijama težavna. Zato je težko priporočiti optimalno metodo. Pri izbiri načina izplavljanja je treba upoštevati splošne cilje zdravljenja pri posameznem bolniku.

#### *Predhodna izpostavljenost citotoksičnim zdravilom*

Pri bolnikih, ki so imeli zelo obsežno predhodno mielosupresivno zdravljenje, morda ne bo prišlo do zadostnega izplavljanja krvotvornih matičnih celic v periferno kri, da bi dosegli najmanjši priporočeni delež celic ( $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celic/kg) oziroma pospešili povečevanje števila trombocitov v enaki meri.

Nekatera citotoksična zdravila so še posebno toksična za krvotvorne matične celice in lahko negativno vplivajo na njihovo izplavljanje. Dolgotrajna uporaba zdravil, kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin pred poskusom izplavljanja krvotvornih matičnih celic, lahko zmanjša pričakovani donos teh celic, vendar pa je bilo ugotovljeno, da je uporaba melfalana, karboplatina ali BCNU skupaj s filgrastimom učinkovita pri izplavljanju krvnih matičnih celic. Če je predvidena presaditev PBPC, je priporočljivo postopek izplavljanja matičnih celic načrtovati v zgodnjem obdobju zdravljenja bolnika. Posebno pozornost je treba posvetiti številu matičnih celic, izplavljenih pri takih bolnikih, preden prejmejo kemoterapijo v velikih odmerkih. Če donosi celic po zgoraj navedenih kriterijih niso zadostni, je treba premisliti o drugih oblikah zdravljenja, ki ne zahtevajo predhodne podpore matičnih celic.

## *Ocena donosa matičnih celic*

Pri oceni števila matičnih celic, zbranih pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, je treba posvetiti posebno pozornost kvantifikacijski metodi. Rezultati meritev števila celic CD34<sup>+</sup> s pretočno citometrijo se med seboj razlikujejo glede na dejansko uporabljeno metodologijo, zato je treba priporočila o številu celic, ki temeljijo na študijah v drugih laboratorijih, interpretirati previdno.

Statistična analiza razmerja med številom ponovno infundiranih celic CD34<sup>+</sup> in hitrostjo vračanja števila trombocitov na normalo po kemoterapiji v velikih odmerkih je pokazala zapleteno, a stalno medsebojno odvisnost.

Najmanjši priporočeni donosi  $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celic/kg temeljijo na objavljenih podatkih, po katerih so dosegli zadostno hematološko obnovo. Zdi se, da so donosi, večji od najmanjših priporočenih, povezani s hitrejšo obnovo, manjši pa s počasnejšo obnovo.

### Posebni previdnostni ukrepi pri zdravih darovalcih, pri katerih poteka izplavljanje matičnih celic v periferno kri

Izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri nima neposrednih kliničnih koristi za zdrave darovalce, zato naj bi se uporabljalo samo pri alogenski presaditvi matičnih celic.

Izplavljanje matičnih celic v periferno kri se sme uporabiti le pri tistih darovalcih, ki ustrezajo normalnim kliničnim in laboratorijskim kriterijem primernosti za darovanje matičnih celic. Pri tem je treba nameniti posebno pozornost hematološkim vrednostim in infekcijskim boleznim.

Varnosti in učinkovitosti uporabe filgrastima še niso ovrednotili pri zdravih darovalcih, mlajših od 16 let ali starejših od 60 let.

Prehodno trombocitopenijo (število trombocitov  $< 100 \times 10^9/l$ ) po dajanju filgrastima in levkaferezi so ugotovili pri 35 % preučevanih oseb. Med temi so pri dveh primerih poročali o številu trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ , ki so ju pripisali izvedbi postopka levkaferenze.

Če je potrebna več kot ena levkaferenza, je treba posvetiti posebno pozornost darovalcem, ki so imeli pred levkaferezo število trombocitov  $< 100 \times 10^9/l$ ; na splošno pa se afereze ne sme izvajati, če je število trombocitov  $< 75 \times 10^9/l$ .

Levkaferenze se ne sme izvajati pri darovalcih, ki se zdravijo z antikoagulantmi ali imajo znano motnjo hemostaze.

Darovalce, ki so prejeli G-CSF za izplavljanje matičnih celic v periferno kri, je treba spremljati, dokler se hematološke vrednosti ne povrnejo na normalo.

### *Posebni previdnostni ukrepi pri prejemnikih alogenskih PBPC, ki so bile izplavljene z uporabo filgrastima*

Trenutni podatki kažejo, da so lahko imunološke interakcije med alogenskim presadkom matičnih celic iz periferne krvi in prejemnikom v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga povezane s povečanim tveganjem za pojav akutne ali kronične GvHD.

### Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s SCN

Filgrastima se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo prirojeno nevtropenijo, pri katerih se pojavi levkemija ali ki kažejo znake razvoja levkemije.

## *Število krvnih celic*

Pojavijo se tudi druge spremembe krvnih celic, vključno z anemijo in prehodnim povečanjem mieloičnih matičnih celic, zaradi katerih je potrebno skrbno spremljanje števila celic.

#### *Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom*

Pri diagnostiki SCN je potrebna posebna pozornost, da bi razlikovali od drugih bolezni krvotvornih celic, na primer aplastične anemije, mielodisplazije in mieloične levkemije. Pred zdravljenjem je treba opraviti preiskavo celotne krvne slike z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov ter ovrednotiti morfologijo kostnega mozga in kariotipa.

V kliničnem preskušanju bolnikov s SCN, ki so dobivali filgrastim, so poročali o mielodisplastičnih sindromih (MDS) ali levkemiji, ki pa niso bili pogosti (pri približno 3%). To so opazili samo pri bolnikih s prirojeno nevtropenijo. Mielodisplastični sindromi in levkemije so običajni zapleti pri tem obolenju, njihova povezava z uporabo filgrastima pa ni potrjena. Pri podskupini približno 12% bolnikov, ki so imeli na začetku normalen citogenetski izvid, so pri poznejšem ponovnem rutinskem pregledu ugotovili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Trenutno ni jasno, ali dolgotrajno zdravljenje bolnikov s SCN poveča nagnjenost k nastanku nenormalnega citogenetskega izvida, mielodisplastičnega sindroma ali levkemične preobrazbe. Priporočljivo je, da se pri bolnikih redno (približno na vsakih 12 mesecev) opravi morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga.

#### *Drugi posebni previdnostni ukrepi*

Izključiti je treba vzroke prehodne nevtropenije, na primer virusno okužbo.

Pri majhnem številu bolnikov je bila pogosta hematurija in pojavila se je proteinurija. Za spremljanje morebitnih pojavov teh dogodkov je treba redno opravljati preiskave urina.

Varnosti in učinkovitosti zdravila pri novorojenčkih in pri bolnikih z avtoimunsko nevtropenijo še niso ugotovili.

#### Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, ki imajo okužbo z virusom HIV

##### *Število krvnih celic*

Skrbno je treba spremljati absolutno število nevtrofilcev (ANC), še posebej v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko na začetni odmerek filgrastima odzovejo zelo hitro in z znatnim povečanjem števila nevtrofilcev. Priporočljivo je, da se v prvih 2 do 3 dneh zdravljenja s filgrastimom vsak dan meri vrednost ANC, pozneje pa je priporočljivo, da se ANC meri najmanj dvakrat na teden v prvih dveh tednih, potem pa enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden v času vzdrževalnega zdravljenja. Med intermitentnim odmerjanjem filgrastima po 30 M e. (300 µg)/dan so včasih opazna velika nihanja pri bolnikovih vrednostih ANC skozi čas. Da bi ugotovili bolnikovo najnižjo vrednost ANC, je priporočljivo odvzeti krvne vzorce za merjenje ANC tik pred načrtovanim odmerkom filgrastima.

##### *Tveganje, povezano s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil*

Zdravljenje s filgrastimom samim ne izključuje možnosti pojava trombocitopenije in anemije pri jemanju mielosupresivnega zdravila. Ker obstaja možnost, da bo bolnik ob zdravljenju s filgrastimom prejemal večje odmerke ali večje število teh zdravil, je lahko bolnik izpostavljen večjemu tveganju za nastanek trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje krvne slike (glejte zgoraj).

##### *Okužbe in malignomi, ki povzročajo mielosupresijo*

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunističnimi okužbami, npr. kompleksom *Mycobacterium avium* ali malignim obolenjem, kot je limfom. Pri bolnikih z znano infiltracijo okužbe ali malignim obolenjem kostnega mozga je treba, poleg dajanja filgrastima za zdravljenje nevtropenije, razmisliti o uvedbi primerne zdravljenja za osnovno bolezen. Učinki

filgrastima na nevtropenijo, ki je posledica infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignim obolenjem, še niso dobro raziskani.

#### Pomožne snovi

##### *Sorbitol (E420)*

Zdravilo Zefylti vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco na fruktozo (HFI - hereditary fructose intolerance) ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je to nujno potrebno.

Pri dojenčkih in otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni mogoče diagnosticirati dedne intolerance na fruktozo (HFI). Zdravila (ki vsebujejo sorbitol/fruktozo), ki se dajejo intravenozno, lahko ogrozijo življenje, zato je uporaba pri tej populaciji kontraindicirana, razen če obstaja nujna klinična potreba in ni na voljo drugih možnosti.

Pred dajanjem tega zdravila je treba pri vsakem bolniku pridobiti podrobno anamnezo glede simptomov dedne intolerance na fruktozo.

##### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na napolnjeno injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

##### *Polisorbat 80 (E433)*

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 v vsaki napolnjeni injekcijski brizgi. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

#### **4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Varnost in učinkovitost filgrastima, ki ga bolnik prejme na isti dan kot mielosupresivno citotoksično kemoterapijo, nista bili natančno ugotovljeni. Zaradi občutljivosti hitro se delečih mieloidnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo, 24 ur pred in 24 ur po kemoterapiji uporaba filgrastima ni priporočljiva. Predhodni podatki, pridobljeni na podlagi opazovanj manjšega števila bolnikov, kažejo, da sočasna uporaba filgrastima in 5-fluorouracila okrepi nevtropenijo.

Možnih interakcij z drugimi hemotopoetičnimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih študijah niso posebej raziskali.

Ker litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, je mogoče, da litij potencira učinek filgrastima. Čeprav te interakcije niso uradno raziskali, ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo.

#### **4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi filgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje. Pri kuncih so ugotovili večjo incidenco izgube zarodkov pri visokih večkratnikih klinične izpostavitve in ob hkratni toksičnosti za mater (glejte poglavje 5.3). V literaturi so opisani primeri, pri katerih je bilo dokazano prehajanje filgrastima skozi placento pri nosečnicah.

Uporaba filgrastima med nosečnostjo ni priporočljiva.

##### Dojenje

Ni znano, ali se filgrastim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/otroke ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivjo

zdravljenja s filgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Filgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost podganjih samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Filgrastim ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi filgrastima se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8. Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s filgrastimom, vključujejo: anafilaktično reakcijo, resne neželene učinke na pljuča (vključno z intersticijsko pljučnico in ARDS), sindrom prepuščanja kapilar, hudo splenomegalijo/rupturo vranice, preobrazbo v mielodisplastični sindrom ali levkemijo pri bolnikih s SCN, GvHD pri bolnikih z alogensko presaditvijo kostnega mozga ali krvotvornih matičnih celic v periferno kri ter srpastocelično krizo pri bolnikih s srpastocelično anemijo.

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so pireksija, mišično-skeletna bolečina (ki vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijsko, mialgijsko, bolečino v okončinah, mišičnoskeletno bolečino, mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, bolečino v vratu), anemija, bruhanje in navzea. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z rakom je bila mišično-skeletna bolečina pri 10% bolnikov blaga ali zmerna in pri 3% bolnikov huda.

##### Seznam neželenih učinkov

Podatki v spodnjih preglednicah opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in spontanah poročilih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Tabela 2: Seznam neželenih učinkov**

| Organski sistem po MedDRA            | Neželeni učinki                          |                                                                            |                                                                                                                |                                                                                               |
|--------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | Zelo pogosti<br>(≥ 1/10)                 | Pogosti<br>(≥ 1/100 do<br>< 1/10)                                          | Občasni<br>(≥ 1/1000 do<br>< 1/100)                                                                            | Redki<br>(≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000)                                                          |
| Infekcijske in parazitske bolezni    |                                          | sepsa<br>bronhitis<br>okužba zgornjih dihal<br>okužba sečil                |                                                                                                                |                                                                                               |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | trombocitopenija<br>anemija <sup>e</sup> | splenomegalija <sup>a</sup><br>znižanje vrednosti hemoglobina <sup>e</sup> | levkocitoza <sup>a</sup>                                                                                       | ruptura vranice <sup>a</sup><br>srpastocelična anemija s krizo<br>ekstramedularna hematopoeza |
| Bolezni imunskega sistema            |                                          |                                                                            | preobčutljivost<br>preobčutljivost na zdravilo <sup>a</sup><br>reakcija presadka proti gostitelju <sup>b</sup> | anafilaktična reakcija                                                                        |

| Organski sistem po MedDRA                               | Neželeni učinki                                                         |                                                                                                     |                                                                                                                   |                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Zelo pogosti<br>(≥ 1/10)                                                | Pogosti<br>(≥ 1/100 do<br>< 1/10)                                                                   | Občasni<br>(≥ 1/1000 do<br>< 1/100)                                                                               | Redki<br>(≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000)                                                                                    |
| Presnovne in prehranske motnje                          |                                                                         | pomanjkanje apetita <sup>e</sup><br>zvišanje vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi                  | hiperurikemija<br>zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi                                                         | znižanje vrednosti glukoze v krvi<br>pseudoprotein <sup>a</sup> (pirofosfatna hondrokalcino za) motnje volumna tekočine |
| Psihiatrične motnje                                     |                                                                         | nespečnost                                                                                          |                                                                                                                   |                                                                                                                         |
| Bolezni živčevja                                        | glavobol <sup>a</sup>                                                   | omotica<br>hipestezijska<br>parestezijska                                                           |                                                                                                                   |                                                                                                                         |
| Žilne bolezni                                           |                                                                         | hipertenzija<br>hipotenzija                                                                         | venookluzivna bolezen <sup>d</sup>                                                                                | sindrom prepuščanja kapilar <sup>a</sup> aortitis                                                                       |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |                                                                         | hemoptiza<br>dispneja<br>kašelj <sup>a</sup><br>orofaringealna bolečina <sup>a,e</sup><br>epistaksa | sindrom akutne dihalne stiske <sup>a</sup><br>odpoved dihanja<br>pljučni edem <sup>a</sup><br>krvavitev v pljučih |                                                                                                                         |
|                                                         |                                                                         |                                                                                                     | intersticijska pljučna bolezen <sup>a</sup><br>pljučna infiltracija <sup>a</sup><br>hipoksija                     |                                                                                                                         |
| Bolezni prebavil                                        | driska <sup>a,e</sup><br>bruhanje <sup>a,e</sup><br>navzea <sup>a</sup> | bolečina v ustih<br>zaprtje <sup>e</sup>                                                            |                                                                                                                   |                                                                                                                         |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |                                                                         | hepatomegalija<br>zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi                                       | zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze<br>zvišanje vrednosti gama-glutamil transferaze                      |                                                                                                                         |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija <sup>a</sup>                                                  | izpuščaj <sup>a</sup><br>eritem                                                                     | makulopapulozni izpuščaj                                                                                          | kožni vaskulitis <sup>a</sup><br>Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza)                              |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mišično-skeletna bolečina <sup>c</sup>                                  | mišični krči                                                                                        | osteoporoza                                                                                                       | zmanjšana kostna gostota<br>poslabšanje revmatoidnega artritisa                                                         |
| Bolezni sečil                                           |                                                                         | dizurija<br>hematurija                                                                              | proteinurija                                                                                                      | glomerulonefritis<br>nenormalni izvidi preiskav urina                                                                   |

| Organski sistem po MedDRA                       | Neželeni učinki                                                      |                                                                                                                                                            |                                     |                                      |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                 | Zelo pogosti<br>(≥ 1/10)                                             | Pogosti<br>(≥ 1/100 do<br>< 1/10)                                                                                                                          | Občasni<br>(≥ 1/1000 do<br>< 1/100) | Redki<br>(≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000) |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | utrujenost <sup>a</sup><br>vnetje sluznice <sup>a</sup><br>pireksija | bolečina v prsnem košu <sup>a</sup><br>bolečina <sup>a</sup><br>astenija <sup>a</sup><br>splošno slabo počutje <sup>e</sup><br>periferni edem <sup>e</sup> | reakcija na mestu injiciranja       |                                      |
| Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih    |                                                                      | transfuzijska reakcija <sup>e</sup>                                                                                                                        |                                     |                                      |

<sup>a</sup> Glejte poglavje c (Opis izbranih neželenih učinkov).

<sup>b</sup> Pri bolnikih so po alogeni presaditvi kostnega mozga poročali o GvHD in smrtnih primerih (glejte poglavje c).

<sup>c</sup> Vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijsko, mialgijsko, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, bolečine v vratu.

<sup>d</sup> V obdobju trženja so opazili primere pri bolnikih, ki so jim presadili kostni mozeg ali opravili izplavljanje PBPC.

<sup>e</sup> Neželeni učinki z večjo pojavnostjo pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, v primerjavi s placebom in povezani s posledicami osnovne maligne bolezni ali citotoksične kemoterapije.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Preobčutljivost*

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo, izpuščajem, urtikarijo, angioedemom, dispnejo in hipotenzijo, ki so se pojavile na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja. Na splošno so bile te reakcije pogostejše po intravenski uporabi. V nekaterih primerih so se simptomi ponovno pojavili pri ponovni uporabi zdravila, kar kaže na vzročno povezavo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resna alergijska reakcija, je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prekiniti.

##### *Neželeni učinki na pljuča*

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih neželenih učinkov na pljuča, vključno z intersticijsko boleznijo pljuč, pljučnim edemom in pljučno infiltracijo, pri čemer je v nekaj primerih prišlo do odpovedi dihanja ali sindroma akutne dihalne stiske (ARDS), ki je lahko smrten (glejte poglavje 4.4).

##### *Splenomegalija in ruptura vranice*

Po uporabi filgrastima so poročali o splenomegaliji in rupturi vranice. Nekateri primeri rupture vranice so bili smrtni (glejte poglavje 4.4).

##### *Sindrom prepuščanja kapilar*

Poročali so o primerih sindroma prepuščanja kapilar med uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja. Ti primeri so se na splošno pojavili pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, sepsa, uporabo več zdravil za kemoterapijo ali zdravljenih z aferezo (glejte poglavje 4.4).

##### *Kožni vaskulitis*

Pri bolnikih, ki so se zdravili s filgrastimom, so poročali o pojavu kožnega vaskulitisa. Mehanizem nastanka vaskulitisa pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, ni znan. Med dolgotrajno uporabo so o kožnem vaskulitisu poročali pri 2% bolnikov s SCN.

#### *Levkocitoza*

Levkocitozo (število belih krvničk  $> 50 \times 10^9/l$ ) so opazili pri 41 % zdravih darovalcev, prehodno trombocitopenijo (število trombocitov  $< 100 \times 10^9/l$ ) po prejemu filgrastima in levkaferizi pa pri 35% darovalcev (glejte poglavje 4.4).

#### *Sweetov sindrom*

Pri bolnikih, ki so se zdravili s filgrastimom, so poročali o primerih Sweetovega sindroma (akutni febrilni nevtrofilni dermatizi).

#### *Pseudoprotin (pirofosfatna hondrokalciinoza)*

Pri rakavih bolnikih, ki so bili zdravljeni s filgrastimom, so poročali o pseudoprotinu (pirofosfatna hondrokalciinoza).

#### *Reakcija presadka proti gostitelju (GvHD)*

Obstajajo poročila o GvHD in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so prejeli G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

#### Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih preskušanj pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima podobna pri odraslih in otrocih, ki prejema citotoksično kemoterapijo, kar kaže, da v farmakokinetiki filgrastima ni starostno pogojenih razlik. Edini neželen dogodek, o katerem so dosledno poročali, je bil mišično-skeletna bolečina, to pa se ne razlikuje od izkušenj pri odrasli populaciji.

Za nadaljnjo oceno uporabe filgrastima pri pediatričnih preiskovancih ni dovolj podatkov.

#### Druge posebne skupine bolnikov

##### *Uporaba pri starejših*

V celoti niso opazili razlik v varnosti ali učinkovitosti med preiskovanci, starejšimi od 65 let, in mlajšimi odraslimi preiskovanci (starimi  $> 18$  let), ki so prejeli citotoksično kemoterapijo, klinične izkušnje pa niso pokazale razlik v odzivih med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki.

Pri starejših preiskovancih ni dovolj podatkov za oceno uporabe filgrastima pri drugih odobrenih indikacijah za filgrastim.

##### *Pediatrični bolniki s hudo kronično nevtropenijo*

Pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki prejema kronično zdravljenje s filgrastimom, so poročali o primerih zmanjšane kostne gostote in osteoporoze.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9. Preveliko odmerjanje

Učinkov prevelikega odmerjanja filgrastima še niso ugotovili. Če dokončno ukinemo zdravljenje s filgrastimom, število nevtrofilcev v obtoku 1. ali 2. dne za tem pade za 50%, na običajno raven pa se povrne v obdobju od 1 do 7 dni.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA02

Zdravilo Zefylti je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>.

Humani granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Filgrastim, ki vsebuje rekombinantni humani G-CSF (filgrastim) v 24-ih urah povzroči izrazito zvišanje števila nevtrofilcev v periferni krvi, medtem ko je zvišanje monocitov manjše. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim sproži rahlo povečanje eozinofilcev in bazofilcev v obtoku; pri nekaterih izmed teh bolnikov je mogoče že pred zdravljenjem opaziti eozinofilijo ali bazofilijo. Pri priporočenih odmerkih je zvišanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Glede na teste kemotaktične in fagocitne funkcije, nevtrofilci, ki nastanejo kot odgovor na filgrastim, kažejo normalno ali zvečano delovanje. 1. ali 2. dan po koncu zdravljenja s filgrastimom število nevtrofilcev v obtoku pade za 50 %, na običajno raven pa se povrne v obdobju od 1 do 7 dni.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, izrazito zmanjša število obolevnost, ublaži resnost in skrajša trajanje nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom izrazito skrajša trajanja febrilne nevtropenije, čas jemanja antibiotikov in hospitalizacije po indukciji kemoterapije za akutno mielogeno levkemijo ali mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga. V nobenem izmed omenjenih stanj pa zdravljenje s filgrastimom ni vplivalo na zmanjšanje pogostnosti zvišane telesne temperature in zabeleženih okužb. Trajanje zvišane telesne temperature se pri bolnikih, ki so prejemali mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga, ni skrajšalo.

Uporaba filgrastima, bodisi samostojno bodisi po kemoterapiji, spodbuja izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferni krvi. Te avtologne matične celice iz periferne krvi se lahko zbere in infundira po visoko-odmerni citotoksični kemoterapiji, bodisi namesto ali kot dodatek k presaditvi kostnega mozga. Infuzija matičnih celic iz periferne krvi spodbuja okrevanje krvotvornega tkiva, skrajša trajanje tveganja za hemoragične zaplete in zmanjša potrebo po transfuziji trombocitov.

V primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga je bilo pri prejemnikih alogenskih matičnih celic iz periferne krvi, zbranih s filgrastimom, opaziti znatno hitrejše hematološko okrevanje, pri čemer je bilo za ponovno tvorbo trombocitov brez podpornega zdravljenja potrebno znatno manj časa.

Ena retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenili uporabo GCSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo, je pokazala zvišanje tveganja za GvHD, z zdravljenjem povezano smrtnostjo (TRM - treatment related mortality) in smrtnost pri uporabi GCSF. V drugi retrospektivna mednarodna študija pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mielogenimi levkemijami niso opazili tveganja za GvHD, TRM in smrtnost. Metaanaliza študije alogenskih presaditev, vključno z rezultati devetih prospektivnih randomiziranih preskušanj, 8 retrospektivnih študij in 1 s primerom nadzirane študije ni pokazala učinka na tveganje za akutno GvHD, kronično GvHD ali zgodnjo z zdravljenjem povezano smrtnostjo.

**Tabela 3: Relativno tveganje (95-% IZ) za GvHD in TRM po zdravljenju z GCSF po presaditvi kostnega mozga**

| Relativno tveganje (95% IZ) za GvHD in TRM po zdravljenju z GCSF po presaditvi kostnega mozga |                        |      |                           |                      |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| Publikacija                                                                                   | Obdobje študije        | N    | Akutna GvHD stopnje II-IV | Kronična GvHD        | TRM                  |
| Metaanaliza (2003)                                                                            | 1986-2001 <sup>a</sup> | 1198 | 1,08<br>(0,87; 1,33)      | 1,02<br>(0,82; 1,26) | 0,70<br>(0,38; 1,31) |
| Evropska retrospektivna študija (2004)                                                        | 1992-2002 <sup>b</sup> | 1789 | 1,33<br>(1,08; 1,64)      | 1,29<br>(1,02; 1,61) | 1,73<br>(1,30; 2,32) |
| Mednarodna retrospektivna študija (2006)                                                      | 1995-2000 <sup>b</sup> | 2110 | 1,11<br>(0,86; 1,42)      | 1,10<br>(0,86; 1,39) | 1,26<br>(0,95; 1,67) |

<sup>a</sup> Analiza vključuje študije, ki zajemajo presaditev kostnega mozga v tem obdobju; nekatere študije uporabljajo GM-CSF (faktor, ki spodbuja rast granulocitno-makrofagnih kolonij)

<sup>b</sup> Analiza vključuje bolnike, ki jim je bil v tem obdobju presajen kostni mozeg

#### Uporaba filgrastima za mobilizacijo presaditve matičnih celic iz periferne krvi pri normalnih darovalcih pred alogenično presaditvijo matičnih celic iz periferne krvi

Pri zdravih darovalcih odmerek 10 µg/kg/dan, ki se daje podkožno 4 do 5 zaporednih dni, omogoča zbiranje  $\geq 4 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup>/kg telesne teže prejemnika pri večini darovalcev po dveh leukaferazah.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, otrocih in odraslih s hudo kongenitalno/ciklično/idiopatično nevtropenijo povzroči trajno zvišanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi ter s tem zmanjšuje okužbe in z njimi povezane zaplete.

Uporaba filgrastima pri bolnikih z okužbo HIV pomaga ohranjati število nevtrofilcev ter tako omogoča predvideno odmerjanje antivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih zdravljenj. Ni dokazov, da bi pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so prejeli filgrastim, prišlo do hitrejšega razmnoževanja virusa HIV.

Tako kot pri drugih krvotvornih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF pokazali, da *in vitro* spodbuja človeške endoteljske celice.

## **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

Očistek filgrastima kaže, da sledi farmakokinetiki prvega reda tako pri subkutanem kot pri intravenskem apliciranju. Razpolovni eliminacijski čas odstranjevanja filgrastima iz telesa znaša približno 3,5 ur; očistek znaša približno 0,6 ml/min/kg. Po neprekinjenem infundiranju filgrastima, ki je pri bolnikih, ki okrevajo po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajalo do 28 dni, ni bilo nobenih dokazov kopičenja zdravila v telesu in primerljivih razpolovnih eliminacijskih časov. Med odmerkom in koncentracijo filgrastima v serumu obstaja pozitivna linearna povezava, ne glede na to, ali je bolnik zdravilo prejel po intravenski ali subkutani poti. Po subkutanem aplikaciji priporočenih odmerkov je bila koncentracija seruma naslednjih 8 do 16 ur višja od 10 mg/ml. Volumen porazdelitve v krvi znaša približno 150 ml/kg.

## **5.3. Predklinični podatki o varnosti**

Filgrastim so preučevali v konvencionalnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ki so trajale do 1 leta in pri katerih so razkrili spremembe, ki jih je bilo mogoče pripisati pričakovanim farmakološkim učinkom vključno z zvišanjem števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstrapredularno granulocitopoezo in povečanjem vranice. Vse te spremembe so po prenehanju zdravljenja izzvenele.

Učinke filgrastima na prenatalni razvoj so preučevali pri podganah in kuncih. Intravensko (80 µg/kg/dan) dajanje filgrastima kuncem v obdobju organogeneze je bilo toksično za mater, opazili so povečano število spontanih splavov, pogostejšo izgubo zarodka po implantaciji in zmanjšano velikost in maso ploda.

Na osnovi podatkov za drugo zdravilo, ki vsebuje filgrastim in je podobno referenčnem zdravilu, so primerljive ugotovitve ter zvečano število malformacij ploda opazili pri 100 µg/kg/dan, pri odmerku, ki je bil toksičen za mater in ustreza približno 50–90-krat večji sistemski izpostavljenosti kot je izpostavljenost bolnikov, ki se zdravijo s kliničnimi odmerki 5 µg/kg/dan. Raven brez opaženih neželenih učinkov v zvezi s toksičnostjo za zarodek/plod v tej študiji je bila 10 µg/kg/dan, kar je ustrezalo približno 3–5-krat večji sistemski izpostavljenosti kot jo opazimo pri bolnikih, ki so zdravljeni s kliničnimi odmerki.

Pri brejih podganah pri odmerkih do 575 µg/kg/dan niso opazili toksičnosti za samico-mater ali plod. Pri potomcih podgan, ki so jim dali filgrastim v času kotitve ali obdobju laktacije, so opazili zamudo v zunanji diferenciaciji in zastoju rasti ( $\geq 20$  µg/kg/dan) in nekoliko zmanjšano stopnjo preživetja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim ni imel vpliva na plodnost podganih samcev ali samic.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

Natrijev acetat  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80 (E433)  
Voda za injekcije  
Dušik (plin)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Zdravila Zefylti se ne sme redčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje.

Razredčen filgrastim se lahko adsorbira na steklene in plastične materiale, razen če je razredčen v raztopini glukoze 50 mg/ml (5%) (glejte poglavje 6.6).

To zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen z zdravili, navedenimi v poglavju 6.6.

### **6.3. Rok uporabnosti**

3 leta

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je postopek redčenja potekal v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo hranite v zunanji škatli, da bo zaščitena pred svetlobo.

V času trajanja roka uporabnosti in za ambulantno uporabo lahko bolnik vzame zdravilo iz hladilnika in ga hrani pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 72 ur. Po izteku tega obdobja se zdravila ne sme ponovno dati v hladilnik in ga je potrebno zavreči.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Napolnjena injekcijska brizga iz stekla tipa I s trajno pritrjeno iglo iz nerjavečega jekla na konici in natisnjenimi oznakami za odmerjanje od 0,1 ml do 1 ml (večje oznake pri 0,1 ml in manjše oznake pri 0,025 ml do 1 ml).

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine.

Zdravilo Zefylti je na voljo v pakiranjih s posameznimi brizgami, ki vsebujejo 1 napolnjeno injekcijsko brizgo ali 5 napolnjenih injekcijskih brizg, z ali brez varnostne zaščite za iglo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj

## **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljati je treba le bistre raztopine brez delcev.

Zdravilo Zefylti ne vsebuje konzervansov. Zaradi možnega tveganja mikrobne kontaminacije so napolnjene injekcijske brizge z zdravilom Zefylti namenjene samo za enkratno uporabo.

Redčenje pred dajanjem (neobvezno)

Po potrebi lahko zdravilo Zefylti razredčite v 5% glukozi.

Redčenje do končne koncentracije, manjše od 0,2 M e /ml (2 µg/ml), ni priporočljivo.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo filgrastim v koncentraciji, ki je nižja od 1,5 M e (15 µg/ml), morate končni koncentraciji 2 mg/ml dodati še raztopino humanega albumina (HSA - human serum albumin).

Primer: V injekciji s končno prostornino 20 ml, morate k celotnemu odmerku filgrastima z manj kot 30 M e. (300 µg) dodati 0,2 ml 20% (200 mg/ml) raztopine humanega albumina Ph. Eur.

Zdravilo Zefylti je po redčenju v 5% raztopini glukoze združljiv s steklom in polipropilenom.

### Uporaba napolnjene injekcijske brizge z varnostno zaščito za iglo

Varnostna zaščita za iglo po injiciranju iglo prekrije, da bi tako preprečila poškodbe zaradi vboda z iglo. To na normalno uporabo brizge ne vpliva. Bat počasi in enakomerno pritisnite navzdol, dokler se ne vbrizga celotni odmerek in bata ni mogoče potisniti še naprej. Medtem ko še vedno vzdržujete pritisk na bat, odstranite iglo iz bolnika. Varnostna zaščita za iglo bo po sprostitvi bata pokrila iglo.

### Uporaba napolnjene injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo

Napolnjeno injekcijsko brizgo brez varnostne zaščite za iglo je treba uporabljati pod nadzorom zdravnika.

### Odlaganje med odpadke

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CuraTeQ Biologics s.r.o  
Trtinova 260/1, Čakovice,  
19600, Prague,  
Češka

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12 February 2025

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu/>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zefylti 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi filgrastim

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga s prostornino 0,5 ml vsebuje 30 M e. filgrastima (0,6 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev acetat, polisorbit 80 (E433), sorbitol (E420), dušik in voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje/infundiranje

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo  
5 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo  
1 napolnjena injekcijska brizga brez varnostne zaščite za iglo  
5 napolnjenih injekcijskih brizg brez varnostne zaščite za iglo

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.  
subkutana ali intravenska uporaba.  
Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem. Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo hranite v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zefylti 30 M e./0,5 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA Z VARNOSTNO ZAŠČITO ZA IGLE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Zefylti 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
filgrastim  
subkutana ali intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zefylti 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi.  
filgrastim

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga s prostornino 0,5 ml vsebuje 48 M e. filgrastima (0,96 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev acetat, polisorbat 80 (E433), sorbitol (E420), dušik in voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje/infundiranje

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo  
5 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo  
1 napolnjena injekcijska brizga brez varnostne zaščite za iglo  
5 napolnjenih injekcijskih brizg brez varnostno zaščito za iglo

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.  
subkutana ali intravenska uporaba.  
Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem. Ne zamrzujte.  
Napolnjeno injekcijsko brizgo hranite v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zefylti 48 M e./0,5 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA Z VARNOSTNO ZAŠČITO ZA IGLO**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Zefylti 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje  
filgrastim  
subkutana ali intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Zefylti 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi**  
**Zefylti 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi**  
filgrastim

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zefylti in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zefylti
3. Kako uporabljati zdravilo Zefylti
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zefylti
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### 1. Kaj je zdravilo Zefylti in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zefylti je rastni faktor za bele krvničke (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) in spada v skupino zdravil, imenovanih citokini. Rastni faktorji so beljakovine, ki jih telo naravno proizvaja, vendar pa jih je mogoče izdelati tudi s pomočjo biotehnologije za uporabo kot zdravilo. Zdravilo Zefylti deluje tako, da spodbuja kostni mozeg, da proizvaja več belih krvničk.

Zmanjšanje števila belih krvničk (nevtropenija) se lahko pojavi zaradi številnih razlogov in zmanjša sposobnost telesa za boj proti okužbam. Zdravilo Zefylti spodbuja kostni mozeg k hitremu proizvodnji novih belih krvničk.

Zdravilo Zefylti lahko uporabljamo:

- za povečevanje števila belih krvničk po zdravljenju s kemoterapijo, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- za povečanje števila belih krvničk po presaditvi kostnega mozga, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- pred visokimi odmerki kemoterapije, da kostni mozeg proizvede več matičnih celic, ki jih je mogoče odvzeti in vrniti po zdravljenju. Te lahko odvzamejo od vas ali od darovalca. Matične celice se vrnejo v kostni mozeg in tvorijo krvničke;
- za povečevanje števila belih krvničk, če imate hudo kronično nevtropenijo, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- pri bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV, kar bo pripomoglo k zmanjšanju tveganja za okužbe.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zefylti**

### **Ne uporabljajte zdravila Zefylti**

- če ste alergični na filgrastim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Zefylti se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom zdravljenja se posvetujte z zdravnikom, če imate:

- srpastocelično anemijo, saj lahko to zdravilo povzroči srpastocelično krizo.
- osteoporozo (bolezen kosti).

Med zdravljenjem z zdravilom Zefylti takoj obvestite zdravnika, če:

- se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica na koži, oteklost obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, piskajoče ali oteženo dihanje. To so lahko znaki hude alergijske reakcije (preobčutljivost).
- opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu ali rjavo obarvan urin, ali če opazite, da urinirate manj kot običajno (glomerulonefritis).
- imate bolečine v zgornjem levem delu trebuha, bolečine pod levo stranjo prsnega koša ali na vrhu leve rame (to so lahko simptomi povečane vranice (splenomegalija) ali možnega pretrganja vranice).
- opazite neobičajno krvavitev ali modrice (to so lahko simptomi zmanjšanja števila trombocitov (trombocitopenija) z zmanjšano sposobnostjo strjevanja krvi).

O vnetju aorte (velike krvne žile, ki prenaša kri iz srca v telo) so pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih poročali le redko.

Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Povejte zdravniku, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

### **Izguba odziva na filgrastim**

Če se ne odzivate več na zdravljenje s filgrastimom ali z njim ni mogoče vzdrževati odziva, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje filgrastima.

Zdravnik vas bo morda želel pozorno spremljati, glejte poglavje 4 v teh navodilih za uporabo.

Če ste bolnik s hudo kronično nevtropenijo, lahko pri vas obstaja tveganje za nastanek krvnega raka (levkemija, mielodisplastični sindrom (MDS – myelodysplastic syndrome)). O vašem tveganju za razvoj krvnega raka in preiskavah, ki jih je treba opraviti, se posvetujte z zdravnikom. Če se pri vas razvije krvni rak ali je verjetno, da se bo, zdravila Zefylti ne smete uporabljati, razen če vam tega ne naroči zdravnik.

Če ste darovalec matičnih celic, morate biti stari med 16 in 60 let.

### **Bodite posebej previdni pri drugih zdravilih, ki spodbujajo bele krvničke**

Zdravilo Zefylti sodi v skupino zdravil, ki spodbujajo nastanek belih krvničk. Zdravstveni delavec mora vedno zabeležiti točno ime zdravila, ki ga uporabljate.

## **Druga zdravila in zdravilo Zefylti**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost in dojenje**

Uporabe zdravila Zefylti pri nosečnicah in doječih ženskah niso preskušali.

Uporaba zdravila Zefylti med nosečnostjo ni priporočljiva.

Pomembno je, da zdravniku poveste, če:

- ste noseči ali dojite,
- menite, da bi lahko bili noseči ali
- načrtujete zanositev.

Če med zdravljenjem z zdravilom Zefylti zanosite, o tem obvestite zdravnika. Razen če vam zdravnik ne naroči drugače, morate med uporabo zdravila Zefylti prenehati z dojenjem.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Zefylti ima lahko blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo lahko povzroči omotico. Pred vožnjo avtomobila ali upravljanjem strojev je priporočljivo počakati, da vidite, kako se počutite po tem, ko uporabite zdravilo Zefylti.

### **Zdravilo Zefylti vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na napolnjeno injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

### **Zdravilo Zefylti vsebuje polisorbata 80 (E433)**

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 v vsaki napolnjeni injekcijski brizgi. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate kakršne koli znane alergije.

### **Zdravilo Zefylti vsebuje sorbitol (E420)**

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola (E420) v enem ml raztopine.

Sorbitol(E420) je vir fruktoze. Če imate (ali ima otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Zefylti**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

### **Kako se daje zdravilo Zefylti in koliko ga moram vzeti?**

Zdravilo Zefylti običajno dajemo vsakodnevno v obliki injekcije v tkivo tik pod kožo (temu pravimo subkutana injekcija). Prav tako ga je mogoče dajati kot vsakodnevno počasno injiciranje v žilo (temu pravimo intravenska infuzija). Običajni odmerek je odvisen od bolezni in telesne mase. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Zefylti morate vzeti.

Bolniki, ki imajo po kemoterapiji presaditev kostnega mozga:

Običajno boste prvi odmerek zdravila Zefylti prejeli vsaj 24 ur po kemoterapiji in vsaj 24 ur po presaditvi kostnega mozga.

Vi oziroma osebe, ki skrbijo za vas, se lahko naučite, kako dajati podkožne injekcije tako, da lahko zdravljenje nadaljujete doma. Vendar pa tega ne poskušajte, če vas zdravstveni delavec za to ni vnaprej ustrezno usposobil.

### **Koliko časa bom moral jemati zdravilo Zefylti?**

Zdravilo Zefylti boste morali jemati, dokler ne bo število belih krvničk v krvi normalno. Za spremljanje števila belih krvničk bodo potrebne redne krvne preiskave. Zdravnik vam bo povedal, koliko časa morate jemati zdravilo Zefylti.

### **Uporaba pri otrocih**

Zdravilo Zefylti uporabljamo za zdravljenje otrok, ki prejemajo kemoterapijo ali ki imajo močno zmanjšano število belih krvničk (nevtropenija). Odmerjanje pri otrocih, ki prejemajo kemoterapijo, je enako kot pri odraslih.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Zefylti, kot bi smeli**

Ne povečajte odmerka, ki vam ga je dal zdravnik. Če mislite, da ste injicirali večji odmerek kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Zefylti**

Če ste izpustili injekcijo ali ste si injicirali premalo zdravila, se čim prej posvetujte z zdravnikom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prosimo, da med zdravljenjem takoj **obvestite zdravnika**:

- če se vam pojavi alergijska reakcija, vključno z oslabelostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, zatekanjem obraza (anafilaksa), kožnim izpuščajem, srbečim izpuščajem (koprivnica), otekanjem obraza, ustnic, jezika ali grla (angioedem) in kratko sapo (dispneja).
- če se vam pojavijo kašelj, zvišana telesna temperatura ali težave z dihanjem (dispneja), saj je to lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – acute respiratory distress syndrome).
- če imate okvaro ledvic (glomerulonefritis). Pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, so opazili okvaro ledvic. Če opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu ali rjavo obarvan urin, ali če opazite, da urinirate manj kot običajno, takoj pokličite zdravnika.
- če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:

- oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se na splošno pojavijo hitro.

To so lahko simptomi motnje, imenovane "sindrom prepuščanja kapilar", ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu, ki zahteva nujno zdravniško pomoč.

- če se vam pojavi kombinacija katerihkoli izmed naslednjih neželenih učinkov:
  - povišana telesna temperatura ali drhtenje ali hudo mrazenje, hiter srčni utrip, zmedenost ali dezorientiranost, kratka sapa, izjemna bolečina ali nelagodje ter lepljiva ali znojna koža.

To so lahko simptomi bolezenskega stanja, imenovanega "sepsa" (ki jo imenujemo tudi »zastrupitev krvi«), hude okužbe z vnetnim odzivom po vsem telesu, ki je lahko življenje ogrožajoča in zahteva nujno medicinsko pomoč.

- če imate bolečine v zgornjem levem delu trebuha, bolečine pod levo stranjo prsnega koša ali na vrhu rame, saj gre lahko za težave z vranico (povečana vranica (splenomegalija) ali pretrganje vranice).
- če vas zdravijo zaradi hude kronične nevtropenije in imate kri v urinu (hematurija). Če se pri vas pojavi ta neželeni učinek ali če v urinu odkrijejo beljakovine (proteinurija), bo morda zdravnik redno preverjal urin.

Pogost neželeni učinek uporabe filgrastima so bolečine v mišicah in kosteh (mišičnoskeletne bolečine), ki jih je mogoče lajšati s standardnimi protibolečinskimi zdravili (analgetiki). Pri bolnikih, ki so prejeli matične celice druge osebe ali so jim presadili kostni mozeg, se lahko pojavi reakcija presadka proti gostitelju (GvHD – graft vs host disease). To je reakcija celic darovalca proti bolniku, ki je prejel presadek. Znaki in simptomi vključujejo izpuščaj na dlaneh in podplatih, razjede v ustih, črevesju, jetrih, koži ali očeh, pljučih, nožnici in sklepih.

Pri zdravih darovalcih matičnih celic se lahko opazi povečanje števila belih krvničk (levkocitoza) in zmanjšanje števila trombocitov. Zmanjšanje števila trombocitov zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija). To bo spremljal zdravnik.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija)
- glavobol
- driska
- bruhanje
- siljenje na bruhanje
- neobičajno izpadanje ali redčenje las (alopecija)
- utrujenost
- občutljivost in zatekanje sluznice prebavnega trakta, ki poteka od ust do zadnjika (vnetje sluznice)
- povišana telesna temperatura (pireksija)

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vnetje pljuč (bronhitis)
- okužba zgornjih dihal
- okužba sečil
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- zmanjšan občutek občutljivosti, zlasti na dotik (hipestezija)
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal (parestezija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)

- bolečina v ustih in žrelu (orofaringealna bolečina)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- zaprtje
- bolečina v ustih
- povečana jetra (hepatomegalija)
- izpuščaj
- pordelost kože (eritem)
- mišični krči
- bolečine pri uriniranju (disurija)
- bolečina v prsnem košu
- bolečina
- splošna oslabeledost (astenija)
- splošno slabo počutje
- otekanje dlani in stopal (periferni edem)
- zvišanje določenih encimov v krvi
- spremembe v kemijski sestavi krvi
- transfuzijska reakcija

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza)
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (reakcija presadka proti gostitelju)
- povečane ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči putiko (hiperurikemija) (povečanje vrednosti sečne kisline v krvi)
- okvara jeter, ki jo povzroči zamašitev drobnih ven v jetrih (venookluzivna bolezen)
- pljuča ne delujejo, kot bi morala, kar povzroča zasoplost (odpoved dihanja)
- oteklina in/ali tekočina v pljučih (pljučni edem)
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč)
- nenormalne rentgenske slike pljuč (pljučna infiltracija)
- krvavitev iz pljuč (pljučna hemoragija)
- pomanjkanje absorpcije kisika v pljučih (hipoksija)
- izbočen kožni izpuščaj (makulopapulozni izpuščaj)
- bolezen, zaradi katere postajajo kosti manj goste in zato šibkejše, bolj krhke in bolj nagnjene k zlomom (osteoporoza)
- reakcija na mestu injiciranja

**Redki neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- huda bolečina v kosteh, prsnem košu, trebuhu ali sklepih (srpastocelična anemija s krizo)
- nenadna življenjsko ogrožajoča alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- bolečina v sklepih in zatekanje sklepov, podobno putiki (pseudoputika)
- spremenjeno telesno uravnavanje tekočin, ki lahko povzroči zabuhlost (motnje volumna tekočine)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)
- boleče izbočene razjede slivnate barve na okončinah in včasih na obrazu in vratu, skupaj z vročino (Sweetov sindrom)
- poslabšanje revmatoidnega artritisa
- neobičajne spremembe urina
- zmanjšana kostna gostota
- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.
- tvorjenje krvnih celic zunaj kostnega mozga (ekstramedularna hematopoeza)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v

[Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Zefylti**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2°C – 8°C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo hranite v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Znotraj roka uporabnosti in za namen ambulantne uporabe bolnik vzame zdravilo iz hladilnika in ga hrani pri sobni temperaturi (do 25°C) za enkratno obdobje do 72 ur. Ob koncu tega obdobja se zdravila ne sme ponovno dati v hladilnik in ga je potrebno zavreči.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je motno ali da so v njem delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Zefylti**

- Zefylti 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje: vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov enot (M e.), 300 µg filgrastima v 0,5 ml (kar ustreza 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje: vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov enot (M e.), 480 µg filgrastima v 0,5 ml (kar ustreza 0,96 mg/ml).
- Druge sestavine so natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbit 80 (E433), dušik in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 »Zdravilo Zefylti vsebuje sorbitol (E420), polisorbit 80 (E433) in natrij«.

### **Izgled zdravila Zefylti in vsebina pakiranja**

Zdravilo Zefylti je bistra brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina za injiciranje/infundiranje v stekleni napolnjeni injekcijski brizgi z injekcijsko iglo (iz nerjavnega jekla) z varnostno zaščito za iglo in brez varnostne zaščite za iglo.

Zdravilo Zefylti je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 in 5 napolnjenih injekcijskih brizg (z varnostno zaščito za iglo ali brez varnostne zaščite za iglo). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

CuraTeQ Biologics s.r.o  
Trtinova 260/1, Čakovice,  
19600, Prague,  
Češka

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Aurobindo NV/SA

Tel/Tél: +32 24753540

**България**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Česká republika**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Danmark**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Deutschland**

PUREN Pharma GmbH Co. KG

Phone: + 49 895589090

**Eesti**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Ελλάδα**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto: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](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Ireland**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Ísland**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Lietuva**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Luxembourg/Luxemburg**

Aurobindo NV/SA

Tel/Tél: +32 24753540

**Magyarország**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Malta**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto: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](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Österreich**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto: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](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Slovenija**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Slovenská republika**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

[info@curateqbiologics.eu](mailto: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](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Latvija**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Suomi/Finland**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

**Sverige**

Curateq Biologics s.r.o.  
Phone: +420220990139  
[info@curateqbiologics.eu](mailto:info@curateqbiologics.eu)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne 09/2025

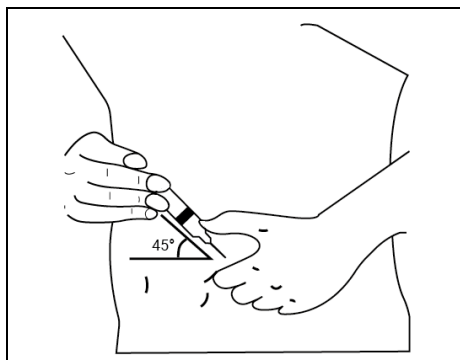
**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Navodila, kako si injicirati zdravilo**

To poglavje vsebuje informacije o tem, kako si injicirati zdravilo Zefylti. **Pomembno je, da si injekcije ne poskušate dati sami, razen če vas je zdravnik ali medicinska sestra za to posebej usposobil.** Zdravilu Zefylti je priložena varnostna zaščita za iglo, zdravnik ali medicinska sestra pa vam bosta pokazala, kako ga uporabljati. Če pri dajanju injekcije niste gotovi ali imate kakršnakoli vprašanja, prosite za pomoč zdravnika ali medicinsko sestro.

1. Umijte si roke.
2. Odstranite injekcijsko brizgo iz embalaže in z injekcijske igle odstranite zaščitni pokrovček. Na injekcijskih brizgah so vtisnjeni odmerni obročki, da bi po potrebi omogočili delno uporabo. Vsak odmerni obroček ustreza prostornini 0,025 ml. Če je potrebna delna uporaba injekcijske brizge, pred injiciranjem odstranite neželeno raztopino.
3. Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjene injekcijske brizge (EXP). Ne uporabljajte je, če je potekel zadnji dan navedenega meseca.
4. Preverite videz zdravila Zefylti. Tekočina mora bistra in brezbarvna. Če je spremenjene barve, motna ali vsebuje delce, je ne smete uporabiti.
5. Očistite kožo na mestu injiciranja z alkoholnim robčkom.
6. Kožno gubo oblikujte tako, da kožo stisnete med palec in kazalec.
7. Hitro in odločno zabodite iglo v kožno gubo.



8. Držite kožo stisnjeno in počasi in enakomerno pritiskajte na bat, dokler ne dobite celotnega odmerka in bata ne morete več pritisniti. Ne sprostite pritiska na bat.

9. Po injiciranju tekočine odstranite brizgo s kože, medtem ko pritiskate na bat, nato pa spustite kožo.
10. Spustite bat. Varnostna zaščita za iglo se bo bliskovito premaknila in pokrila iglo.
11. Zavržite neuporabljeno zdravilo ali odpadni material. Vsako injekcijsko brizgo uporabite samo za eno injiciranje.

---

### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljati je treba le bistre raztopine brez delcev. Pred uporabo preglejte injekcijsko brizgo in jo uporabite le, če je cela in nima razpok ali znakov loma, če je varnostna zaščita za iglo nepoškodovana in pravilno pritrjena, ter če igla ni vidna/ukrivljena.

Naključna izpostavljenost temperaturam pod lediščem ne vpliva negativno na stabilnost zdravila Zefylti.

Injekcijske brizge z zdravilom Zefylti so namenjene samo za enkratno uporabo.

### Redčenje pred dajanjem (neobvezno)

Po potrebi se zdravilo Zefylti lahko razredči v raztopini glukoze 50 mg/ml (5%). Zdravila Zefylti se ne sme redčiti z raztopinami natrijevega klorida.

Redčenje do končne koncentracije  $< 0,2 \text{ M e./ml}$  ( $2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ) ni priporočljivo.

Bolnikom, ki se zdravijo s filgrastimom, redčenim do koncentracije  $< 1,5 \text{ M e./ml}$  ( $15 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ), je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije  $2 \text{ mg/ml}$ .

Primer: V končnem volumnu  $20 \text{ ml}$  je treba skupne odmerke filgrastima, manjše od  $30 \text{ M e.}$  ( $300 \text{ } \mu\text{g}$ ), dati z dodatkom  $0,2 \text{ ml}$  raztopine človeškega serumskega albumina Ph. Eur.  $200 \text{ mg/ml}$  (20%).

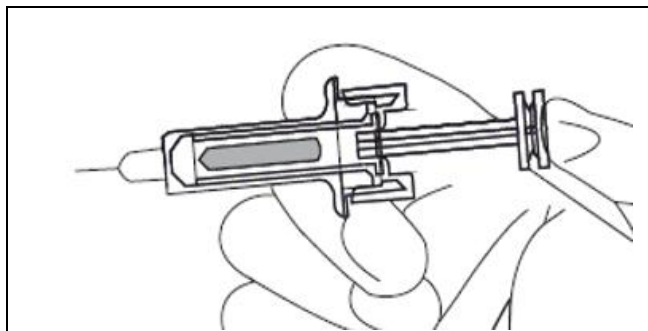
Filgrastim, razredčen v raztopini glukoze  $50 \text{ mg/ml}$  (5%), je združljiv s steklom in polipropilenom.

Po redčenju: Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za injiciranje med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri  $2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi  $2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

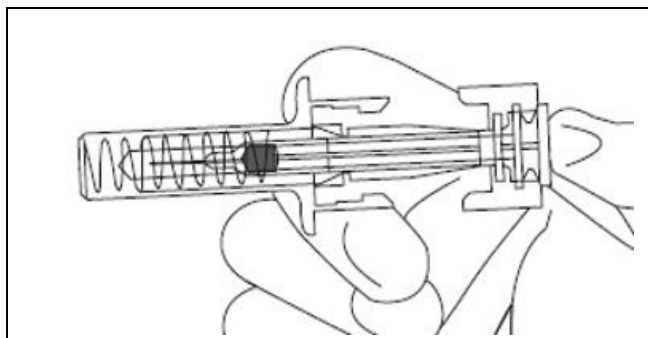
Uporaba napolnjene injekcijske brizge s pasivno varnostno zaščito za iglo UltraSafe.

Na napolnjeni injekcijski brizgi je pritrjena varnostna zaščita za iglo UltraSafe, ki ščiti pred poškodbami zaradi vboda z iglo. Pri rokovanju z napolnjeno injekcijsko brizgo roke držite za iglo.

1. Injicirajte z zgoraj opisano tehniko.
2. Pritisnite bat, medtem ko držite oprijemalo za prste, dokler ne vnesete celotnega odmerka. Pasivna varnostna zaščita za iglo se NE bo aktivirala, dokler ne bo doveden CELOTNI odmerek.



3. Odstranite brizgo s kože, nato izpustite bat in pustite, da se igla premika navzgor, dokler ni celotna igla zaščitena in se zaskoči.



#### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.