

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zefylyti 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Zefylyti 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zefylyti 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Varje ml lösning innehåller 60 miljoner enheter (ME) filgrastim, motsvarande 600 mikrog filgrastim*.

Varje förfylld spruta innehåller 30 ME filgrastim (motsvarande 300 mikrog) i 0,5 ml lösning (0,6 mg/ml).

Zefylyti 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Varje ml lösning innehåller 96 miljoner enheter (ME) filgrastim, motsvarande 960 mikrog filgrastim*.

Varje förfylld spruta innehåller 48 ME filgrastim (motsvarande 480 mikrog) i 0,5 ml lösning (0,96 mg/ml).

* Filgrastim (rekombinant metionyl human granulocytkolonistimulerande faktor) framställt med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli*.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 0,04 mg polysorbat 80 (E433) och 50 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zefylyti är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerade cytostatika för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd allvarlig neutropeni.

Säkerheten och effekten av Zefylyti är likvärdig för vuxna och barn som behandlats med cytostatika.

Zefylti är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn eller vuxna, med allvarlig kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni där antalet neutrofila granulocyter $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft allvarliga eller återkommande infektioner, är långtidsbehandling med Zefylti indicerad för att öka antalet neutrofila granulocyter och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser.

Zefylti är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (antalet neutrofila granulocyter färre eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriell infektion då annan behandling av neutropeni är olämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Zefylti-behandling bör endast ske i samarbete med onkolog-hematologklinik som har erfarenhet av behandling med G-CSF och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkolog-hematologklinik med acceptabel erfarenhet inom detta område och där kontroll av hematopoetiska stamceller kan utföras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytostatikaterapi

Dosering

Rekommenderad dos Zefylti är 5 mikrogram (0,5 ME)/kg/dag. Den första dosen Zefylti får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi. I randomiserade kliniska studier har en subkutan dos på 230 mikrogram/m²/dag (4,0 till 8,4 mikrogram/kg/dag) använts.

Daglig behandling med Zefylti bör fortsätta tills den förväntade risken för neutropeni är över och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Behandlingen förväntas pågå i upp till ca 14 dagar efter avslutad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoida leukemier för att uppfylla dessa kriterier. Efter induktions- och konsolideringsbehandling vid akut myeloisk leukemi kan behandlingstiden vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ och dosintensitet för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som behandlas med cytostatikaterapi ser man en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1-2 dagar efter påbörjad Zefylti-behandling. För att erhålla ett oavbrutet behandlingssvar är det dock viktigt att Zefylti inte sätts ut förrän den förväntade neutropenin har passerat nadir och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Det rekommenderas inte att behandlingen med Zefylti avslutas innan den förväntade risken för neutropeni är över.

Administreringssätt

Zefylti doseras 1 gång per dag, antingen som en subkutan injektion eller som en intravenös infusion utspädd i 5 %-ig glukoslösning given under 30 minuter (se avsnitt 6.6). Den subkutana administreringen är lämpligast i de flesta fall. Det finns belägg från en studie med singeldos administrering att intravenös tillförsel kan förkorta durationen av effekten. Den kliniska relevansen av detta fynd vid upprepad dosering är inte klarlagd. Val av administreringssätt ska göras med tanke på individuella omständigheter.

Till patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Dosering

Rekommenderad initial dos Zefylti är 10 mikrogram (1,0 ME)/kg/dag. Den första dosen Zefylti ska administreras minst 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi och minst 24 timmar efter benmärgstransfusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska dagsdosen Zefylti titreras mot neutrofilsvaret

enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter	Dosjustering av Zefylti
> $1 \times 10^9/l$ i 3 dagar i följd	Dosreducering till 5 mikrogram (0,5 ME)/kg/dag
Därefter, om antalet neutrofila granulocyter fortsätter vara > $1,0 \times 10^9/l$ i ytterligare 3 dagar i följd	Avsluta Zefylti-behandlingen
Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till < $1,0 \times 10^9/l$ under behandlingsperioden bör Zefylti-dosen stegvis höjas enligt steg ovan	

Administreringssätt

Zefylti kan ges som en 30 minuters eller 24 timmars intravenös infusion alternativt som 24 timmars kontinuerlig subkutan infusion. Zefylti ska spädas i 20 ml 5 %-ig glukoslösning (se avsnitt 6.6).

För mobilisering av perifera stamceller hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av transplantation av autologa perifera stamceller

Dosering

Rekommenderad dos Zefylti vid mobilisering av perifera stamceller med enbart Zefylti: 10 mikrogram (1,0 ME)/kg/dag i 5 till 7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: En eller två leukafereser på dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra förhållanden kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Zefylti-behandlingen bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos Zefylti vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv behandling: 5 mikrogram (0,5 ME)/kg/dag från första dagen efter avslutad kemoterapi tills dess att förväntat neutrofila granulocyters nadir har passerats och återgått till normalintervallet. Leukaferes bör göras under den period då antalet neutrofila granulocyter ökar från < $0,5 \times 10^9/l$ till > $5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är oftast en leukaferes tillräcklig. Under andra förhållanden rekommenderas ytterligare leukafereser.

Administreringssätt

Zefylti när det används som monoterapi för mobilisering av perifera stamceller: Zefylti kan ges som en 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. För infusioner ska Zefylti spädas i 20 ml 5 %-ig glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Zefylti för mobilisering av perifera stamceller när det ges efter myelosuppressiv kemoterapi: Zefylti ska ges som en subkutan injektion.

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen perifer stamcellstransplantation

Dosering

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör Zefylti ges i 4 till 5 dagar i följd med en dos av 10 mikrogram (1,0 ME)/kg/dag. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 CD34+ celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Administreringssätt

Zefylti ska ges som en subkutan injektion.

Till patienter med allvarlig kronisk neutropeni

Dosering

Vid kongenital neutropeni: Rekommenderad initial dosering är 12 mikrogram (1,2 ME)/kg/dag, som singeldos eller uppdelat på flera doser.

Vid idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Rekommenderad initial dosering är 5 mikrogram (0,5 ME)/kg/dag, som singeldos eller uppdelat på flera doser.

Dosjustering: Zefylti bör administreras dagligen som en subkutan injektion tills dess att antalet neutrofila granulocyter har uppnått, och kan bibehållas över, $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att bibehålla denna nivå fastställas. Daglig behandling under lång tid krävs för att bibehålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter 1-2 veckors behandling kan den initiala dosen dubblas eller halveras, beroende på patientens terapisvar. Dessutom kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan göras hos patienter med svårare infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier svarade på doser ≤ 24 mikrogram/kg/dag. Säkerheten vid långtidsbehandling med doser över 24 mikrogram/kg/dag, till patienter med allvarlig kronisk neutropeni, har inte fastställts.

Administreringssätt

Kongenital, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Zefylti ska ges som subkutan injektion.

Till patienter med HIV-infektion

Dosering

För att behandla neutropeni:

Rekommenderad initial dos Zefylti är 1 mikrogram (0,1 ME)/kg/dag, med en titrering upp till maximalt 4 mikrogram (0,4 ME)/kg/dag tills dess att antalet neutrofila granulocyter har normaliserats och kan bibehållas (antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier har mer än 90 % av patienterna svarat på dessa doser med upphävd neutropeni på en median av 2 dagar.

För en mindre patientgrupp (< 10 %) krävdes doser på upp till 10 mikrogram (1,0 ME)/kg/dag för att upphäva neutropenin.

För att bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter:

När neutropenin är upphävd bör minsta effektiva dos för att bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till dosering varannan dag med 300 mikrogram (30 ME)/dag rekommenderas. Ytterligare dosjustering kan vara nödvändig, beroende på antalet neutrofila granulocyter hos patienten, för att bibehålla antalet $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes 300 mikrogram (30 ME)/dag i 1 till 7 dagar per vecka för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$, med en doseringsfrekvens på en median av 3 dagar per vecka. Långtidsbehandling kan krävas för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$.

Administreringssätt

För att behandla neutropeni eller bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter: Zefylti ska ges som en subkutan injektion.

Äldre patienter

Endast ett litet antal äldre patienter har ingått i kliniska studier med Zefylti och inga specifika studier har genomförts i denna patientgrupp, varför inga specifika doseringsrekommendationer kan ges.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studier av Zefylti hos patienter med kraftigt nedsatt njur- och leverfunktion visar liknande

farmakokinetiska och farmakodynamiska profil som hos normala individer. Dosjustering behövs inte i dessa fall.

Användning till barn med allvarlig kronisk neutropeni eller vid cancerbehandling

65 % av patienter med allvarlig kronisk neutropeni som ingått i kliniska studier var under 18 år. Effekten av behandlingen hos denna åldersgrupp, vilken främst omfattade patienter med kongenital neutropeni, var påtaglig. Det fanns inga skillnader i biverkningsprofil hos barn som behandlats för allvarlig kronisk neutropeni.

Data från kliniska studier hos barn visar att säkerhet och effekt av Zefylti är densamma för vuxna och barn som behandlats med cytostatikaterapi.

Doseringsrekommendationer till barn är desamma som för vuxna vilka behandlats med myelosuppressiv cytostatika.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För att förbättra spårbarheten hos granulocytkolonistimulerande faktorer (G-CSF) ska produktnamnet på den administrerade produkten tydligt anges i patientjournalen.

Varningar och försiktighet för samtliga indikationer

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, som uppträtt vid inledande eller efterföljande behandlingar har rapporterats hos patienter som behandlats med Zefylti. Behandlingen med Zefylti ska avslutas permanent hos patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Ge inte Zefylti till patienter som tidigare har drabbats av överkänslighet mot filgrastim eller pegfilgrastim.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell lungsjukdom, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i samband med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).

Administrering av Zefylti bör avbrytas och lämplig behandling ges.

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim eller pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim eller pegfilgrastim. Kontroller av urinprover rekommenderas.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om behandlingen fördröjs, har rapporterats efter administrering av granulocytkolonistimulerande faktor, och utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och deras symtom behandlas rutinmässigt, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt

4.8).

Splenomegali och mjältraktur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältraktur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter administrering av Zefylti. Enstaka fall av mjältraktur var fatala. Därför ska mjältens storlek kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos av mjältraktur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar smärta i övre vänstra kvadranten av buken eller smärta vid skulderbladsspetsen. Dosreduktion av Zefylti har observerats att fördröja eller förhindra progression av mjältförstoring hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni, och hos 3 % av patienterna var splenektomi nödvändig.

Malign celltillväxt

G-CSF kan aktivera tillväxt av myeloida celler in vitro och liknande effekt har också observerats hos vissa icke-myeloida cellinjer in vitro.

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

Säkerhet och effekt av Neupogen hos patienter med myelodysplasi eller kronisk myeloisk leukemi har inte fastställts. Neupogen är inte indicerat för användning vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iaktas för att skilja diagnosen blasttransformering av kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Akut myeloisk leukemi

Då det föreligger begränsad säkerhets- och effektdata hos patienter med sekundär AML, bör försiktighet iaktas vid Zefylti-administrering. Säkerhet och effekt av Zefylti-administrering hos de novo AML patienter < 55 år med god cytogenetik (t(8;21), t(15;17) och inv(16)) har inte fastställts.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får Zefylti. Trombocytantalet ska kontrolleras noggrant, i synnerhet under de första behandlingsveckorna. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller dosreducering av Zefylti bör övervägas hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (antal trombocyter < $100 \times 10^9/l$).

Leukocytos

Vid behandling med Zefylti-doser över 3 mikrogram (0,3 ME)/kg/dag har < 5 % av cancerpatienterna erhållit leukocytvärden $\geq 100 \times 10^9/l$. Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Dock, mot bakgrund av de potentiella risker allvarlig leukocytos kan innebära, bör leukocytantalet kontrolleras regelbundet under behandlingen med Zefylti. Om leukocytantalet överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir bör Zefylti omedelbart avbrytas. När Zefylti administreras för mobilisering av hematopoetiska perifera stamceller bör behandlingen avbrytas eller dosen minskas om leukocytantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikroppsbildning mot filgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer som förväntat med alla biologiska läkemedel, men de har i dagsläget inte förknippats med neutraliserande aktivitet.

Aortit

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade

inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

Varningar och försiktighet vid komorbiditet

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom

Sicklecellkris, i vissa fall dödlig, har rapporterats vid användning av Zefylti hos patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom. Läkare ska iaktta försiktighet vid förskrivning av Zefylti till patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom.

Osteoporos

Monitorering av bentäthet kan vara indicerat hos patienter med underliggande osteoporos som genomgår långtidsbehandling med Zefylti i mer än 6 månader.

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter med cancer

Zefylti ska inte användas för att öka dosen av cytostatika utöver fastställda doseringsanvisningar.

Risker associerade med ökade cytostatikadoser

Speciell försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som får högdos cytostatika, eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av cytostatika kan leda till ökad toxicitet, inkluderande kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se produktinformation för respektive cytostatika som används.).

Effekt av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

Behandling med enbart Zefylti förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv cytostatika. Högre doser cytostatika (t.ex. fulldos enligt doseringsschemat) medför att patienten löper större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Trombocytantalet och hematokritvärden bör därför kontrolleras regelbundet. Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av cytostatikum eller en kombination av cytostatika som är kända för att orsaka allvarlig trombocytopeni.

Mobilisering av perifera stamceller med Zefylti har visats reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer av myelosuppressiv eller myeloablativ cytostatika.

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning har myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) förknippats med användning av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och lungcancer. Ett liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröstcancer och patienter med lungcancer ska ändå övervakas efter tecken och symtom på MDS/AML.

Övriga försiktighetsåtgärder

Effekterna av Zefylti hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloida stamceller har inte studerats. Zefylti verkar primärt på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt antal neutrofila granulocyter erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (såsom de som behandlats med omfattande strålbehandling eller cytostatika eller har tumörinfiltrat i benmärgen).

Vaskulära störningar, inklusive veno-ocklusiv sjukdom och påverkad vätskedistribution, har

rapporterats i enstaka fall hos patienter som genomgår högdosbehandling med cytostatika följt av transplantation.

Det har rapporterats om graft versus host sjukdom (GVHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen som svar på behandling med tillväxtfaktor har associerats med övergående abnorm benscanning. Detta bör beaktas vid tolkning av resultaten av benscanning.

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

Det finns inga prospektiva randomiserade jämförelser mellan de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (enbart Zefyalti eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) inom samma patientpopulation. Variation mellan enskilda patienter och mellan mätmetoder för att bestämma CD34+ celler, gör att en direkt jämförelse mellan olika studier är svår. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Val av mobiliseringsmetod bör därför övervägas i relation till patientens övriga behandling.

Tidigare exponering för cytostatika

Hos patienter som tidigare genomgått en mycket omfattande myelosuppressiv behandling uppnås i vissa fall inte tillräcklig mobilisering av perifera stamceller för att åstadkomma rekommenderad minimimängd ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ celler/kg). Dessa patienter kan även ha problem att uppnå en påskyndad trombocytnormalisering.

Vissa cytostatika uppvisar särskild toxicitet på stamceller och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Substanter såsom melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerat under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan påverka resultatet negativt. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med Zefyalti har däremot visats sig vara effektivt för mobilisering av perifera stamceller. När transplantation av perifera stamceller förutses, bör man planera in mobiliseringen tidigt i behandlingsplanen. Särskild uppmärksamhet bör riktas på antalet mobiliserade stamceller hos sådana patienter innan administrering av högdoscytostatika sker. Om utbytet är otillräckligt enligt kriterierna ovan bör andra behandlingsalternativ, som inte kräver stamceller, övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller efter skörd hos patienter behandlade med Zefyalti, bör särskild uppmärksamhet riktas på kvantifieringsmetoden. Resultat av flödescytometrianalyser av antalet CD34+ celler kan variera beroende på den exakta metod som används, och rekommendationer för cellantal baserat på studier vid andra laboratorier bör tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34+ celler som återförs till patienten och hastigheten för trombocytnormalisering efter högdoscytostatika, indikerar ett komplext men positivt dos-effekt samband.

Det rekommenderade minimiutbytet på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ celler/kg, som baseras på publicerad erfarenhet, resulterar i en adekvat hematologisk återhämtning. Ett högre utbyte anses höra samman med en snabbare återhämtning, ett lägre utbyte med långsammare återhämtning.

Speciella försiktighetsåtgärder hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller ger inte en direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas vid allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som är friska och har normala laborativvärden och som är lämpliga för stamcellsdonation, med speciell uppmärksamhet på hematologiska värden och infektionssjukdomar.

Säkerhet och effekt av Zefylti har inte utvärderats hos friska donatorer yngre än 16 år eller äldre än 60 år.

Övergående trombocytopeni (antal trombocyter $< 100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av de undersökta donatorerna. Av dessa rapporterades två fall där antalet trombocyter var mindre än $50 \times 10^9/l$ och orsakades av leukaferesen.

Om mer än en leukaferes krävs bör särskild uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytantal $< 100 \times 10^9/l$ före leukaferesen. Generellt bör inte aferes utföras när antalet trombocyter är $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända koagulationsrubbningar.

Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills dess att hematologiska värden återgår till normala.

Speciella försiktighetsåtgärder hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med Zefylti

Nuvarande data tyder på att immunologiska interaktioner mellan allogent PBPC-transplantat och mottagaren kan vara förenat med en ökad risk för akut och kronisk GVHD vid jämförelse med benmärgstransplantation.

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni

Zefylti ska inte ges till patienter med allvarlig kongenital neutropeni som utvecklar leukemi eller som uppvisar tecken på att leukemi är under utveckling.

Blodbilden

Andra blodbildsförändringar kan förekomma såsom anemi och övergående ökningar av myeloblaster, vilka kräver regelbunden kontroll.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Särskild uppmärksamhet bör iaktas vid diagnosen allvarlig kronisk neutropeni för att skilja denna från andra hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloid leukemi. Fullständig kontroll av perifera blodbilden med trombocyträkning, utredning av benmärgens morfologi och karyotyp bör utföras innan behandling startas.

Låg frekvens av fallrapporter föreligger (cirka 3 %) om uppkomst av myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller leukemi vid kliniska försök hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni som behandlats med Zefylti. Denna observation har endast gjorts hos patienter med kongenital neutropeni. MDS och leukemi kan förekomma i naturalförloppet av sjukdomen och sambandet är osäkert med Zefylti-behandling. En subgrupp, cirka 12 % av patienterna, vilka hade normal cytogenetik vid baslinjen, utvecklade abnormaliteter, inklusive monosomi 7, vid upprepade utvärderingar. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med allvarlig kronisk neutropeni predisponerar dessa patienter för onormal cytogenetik, MDS eller leukemi. Morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning rekommenderas regelbundet (cirka var 12:e månad) hos patienterna.

Övriga försiktighetsåtgärder

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett fåtal patienter. Urinanalys bör genomföras regelbundet för att upptäcka och kontrollera dessa biverkningar.

Säkerhet och effekt hos nyfödda och patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter med HIV-infektion

Blodbilden

Antalet neutrofila granulocyter ska monitoreras noggrant, särskilt under de första veckorna med Zefylti-behandlingen. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen Zefylti med en väsentlig ökning av antalet neutrofila granulocyter. Antalet neutrofila granulocyter bör kontrolleras dagligen under de 2-3 första dagarna vid Zefylti-behandlingen. Därefter bör antalet neutrofila granulocyter kontrolleras minst två gånger per vecka de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering av 300 mikrogram (30 ME)/dag Zefylti kan en stor variation över tiden av antalet neutrofila granulocyter förekomma. För att bestämma patientens nadir rekommenderas att blodprover tas och att antalet neutrofila granulocyter kontrolleras omedelbart före en planerad Zefylti-behandling.

Risker associerade med ökade doser av myelosuppressiv behandling

Behandling med enbart Zefylti förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv behandling. Högre doser eller ytterligare myelosuppressiv behandling kan medföra att patienten löper större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas (se ovan).

Myelosuppression orsakad av infektioner och maligniteter

Påverkan av benmärgen vid opportunistiska infektioner såsom *Mycobacterium avium* eller av maligniteter såsom lymfom kan orsaka neutropeni. Hos neutropena patienter med känd benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet ska behandling av den underliggande orsaken övervägas som komplement till behandlingen med Zefylti. Effekten av Zefylti på neutropeni som orsakats genom benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet är inte helt fastställd.

Samtliga patienter

Sorbitol (E420)

Zefylti innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) kanske inte ännu har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerat i denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas upp för varje patient innan detta läkemedel ordinerar.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Polysorbat 80 (E433)

Detta läkemedel innehåller 0,02 mg polysorbat 80 per förfylld spruta. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerhet och effekt av Zefylti-behandling given samma dag som myelosuppressiv cytostatika har inte fastställts definitivt. Zefylti rekommenderas inte i intervallet 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi pga. snabbt delande myeloiska cellers känslighet för myelosuppressiv cytostatika. Preliminära resultat från ett litet antal patienter, vilka behandlats samtidigt med Zefylti och 5-fluorouracil, visar att graden av neutropeni kan förvärras.

Möjlig interaktion med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har inte undersökts i kliniska studier.

Då litium påverkar antalet av neutrofila granulocyter är det troligt att litium kan förstärka effekten av Zefylti. Fastän denna interaktion inte har studerats formellt finns det inga bevis för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av filgrastim hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner vid doser som är många gånger högre än vid klinisk exponering samt vid toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Rapporter från litteraturen har påvisat övergång av filgrastim till placentan hos gravida kvinnor.

Zefylti rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om filgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zefylti efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos varken hanrättor eller honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zefylti kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av Zefylti (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som kan förekomma under behandling med Zefylti är: anafylaktisk reaktion, allvarliga lungrelaterade biverkningar (inklusive interstitiell pneumoni och ARDS), kapillärläckagesyndrom, allvarlig splenomegali/mjältraktur, utveckling till myelodysplastiskt syndrom eller leukemi hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni, GVHD hos patienter som genomgår allogen benmärgstransplantation eller perifer blodstamcellstransplantation samt

sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom.

De vanligast rapporterade biverkningarna är feber, muskuloskeletal smärta (vilket innefattar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, extremitetssmärta, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta), anemi, kräkningar och illamående. I kliniska studier på cancerpatienter rapporterades muskuloskeletal smärta lindrig eller måttlig hos 10 % och kraftig hos 3 % av patienterna.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Data i tabellen nedan beskriver biverkningar rapporterade från kliniska studier och från spontana rapporter. Inom varje frekvenskategori listas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Organsystemklass enligt MedDRA	Biverkning			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^c	Splenomegali ^a Sänkt hemoglobin ^c	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a Sicklecellanemi med kris Extramedullär blodbildning
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedelsöverkänslighet ^a Graft versus host sjukdom ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^c Förhöjd nivå av laktatdehydrogenas i blodet	Hyperurikemi Förhöjd nivå av urinsyra i blodet	Sänkt nivå av blodglukos Pseudogikt ^a (Kondrokal-cinos pyrofosfat) Vätske-volymrubbingar
Psykiska störningar		Insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestesi Parestesi		
Blodkärl		Hypertoni Hypotoni	Veno-ocklusiv sjukdom ^d	Kapillär-läckage-syndrom ^a Aortit

Organsystemklass enligt MedDRA	Biverkning			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hemoptys Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,e} Epistaxis	Akut andnöds-syndrom ^a Andningssvikt ^a Lungödem ^a Lungblödning Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltrat ^a Hypoxi	
Mag-tarmkanalen	Diarré ^{a, c} Kräkningar ^{a,e} Illamående ^a	Oral smärta Förstoppning ^e		
Lever och gallvägar		Hepatomegali Förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blodet	Förhöjd nivå av aspartatamino transferas i blodet Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas i blodet	
Hud och subkutanvävnad	Alopeeci ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopapulära utslag	Kutan vaskulit ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta ^c	Muskelspasmer	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulo-nefrit Onormal urinfynd
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Trötthet ^a Slemhinne-inflammation ^a Pyrexia	Bröstsmärta ^a Smärta ^a Asteni ^a Sjukdomskänsla ^e Perifert ödem ^e	Reaktion vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^e		

^a Se avsnitt 4.8 Beskrivning av valda biverkningar.

^b Det har kommit rapporter om GVHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.8 Beskrivning av valda biverkningar).

^c Däribland skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremitet, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta

^d Efter godkännandet observerades fall hos patienter som genomgått benmärgstransplantation eller mobilisering av perifera stamceller.

^e Biverkningar med högre frekvens hos patienter som fått Zefylti jämfört med placebo och förknippade med komplikationer från den underliggande maligniteten eller cytotoxiska kemoterapi

Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighet

Överkänslighetsrelaterade reaktioner, däribland anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni, som har uppträtt vid den första behandlingen eller vid efterföljande behandling, har rapporterats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. Generellt har rapporter varit vanligare efter intravenös administrering. I vissa fall har symtomen återkommit när patienten behandlats på nytt, vilket tyder på ett orsakssamband. Zefylti ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Lungrelaterade biverkningar

I kliniska studier samt efter godkännandet för försäljning har lungrelaterade biverkningar som interstitiell lungsjukdom, lungödem och lunginfiltration rapporterats, vilka i vissa fall har resulterat i andningssvikt eller akut andnödssyndrom (ARDS), vilka kan vara dödliga (se avsnitt 4.4). Splenomegali och mjältruftur

Fall av splenomegali och mjältruftur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur ledde till dödsfall (se avsnitt 4.4).

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats i samband med användning av granulocytkolonistimulerande faktor. Dessa fall har normalt drabbat patienter med långt framskridna maligna sjukdomar, sepsis, som behandlas med flera kemoterapipreparat eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

Kutan vaskulit

Kutan vaskulit har rapporterats hos patienter som behandlats med Zefylti. Mekanismen bakom vaskulit hos patienter som får Zefylti är inte känd. Vid långtidsbehandling har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienterna med allvarlig kronisk neutropeni.

Leukocytos

Leukocytos (leukocyter $> 50 \times 10^9/l$) observerades hos 41 % av donatorerna, och övergående trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9/l$) efter administrering av filgrastim och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna (se avsnitt 4.4).

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) har rapporterats hos patienter som behandlas med Zefylti.

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlas med Zefylti.

GVHD

Det har kommit rapporter om GVHD och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrik population

Data från kliniska studier på pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt för Zefylti är likartad hos vuxna och barn som får kemoterapi, vilket tyder på att det inte finns några åldersrelaterade skillnader i filgrastims farmakokinetik. Den enda konsekvent rapporterade

biverkningen var muskuloskeletal smärta, vilket inte skiljde sig från erfarenheterna från den vuxna populationen.

Det finns inte tillräckligt med data för att göra någon ytterligare utvärdering av användningen av Zefylti hos pediatrika patienter.

Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter över 65 år jämfört med yngre vuxna patienter (> 18 år) som fick cytotoxisk kemoterapi och i klinisk erfarenhet har inga skillnader i behandlingssvar identifierats mellan äldre och yngre patienter. Det finns inte tillräckligt med data för att utvärdera användning av Zefylti till geriatriska patienter för andra godkända indikationer för Zefylti.

Pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni som långtidsbehandlas med Zefylti.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Effekterna av överdosering med Zefylti har inte fastställts. Upphörande av Zefylti-behandling resulterar vanligen i en 50 %-ig nedgång i antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1-2 dagar, med återgång till normala värden inom 1-7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytokiner och immunmodulerande medel, ATC kod: L03AA02

Humant G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av neutrofila granulocyter från benmärg. Zefylti innehåller r-metHuG-CSF (filgrastim) som ökar antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering, med en mindre ökning av antalet monocytter. I vissa fall av allvarlig kronisk neutropeni kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofila och basofila granulocyter jämfört med utgångsvärdena; en del av dessa patienter kan redan före behandlingsstart ha eosinofili och basofili. Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderade doser. Neutrofila granulocyter som produceras i samband med filgrastimbehandling uppvisar normal eller ökad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter till hälften inom 1-2 dagar och återgår till normala värden inom 1-7 dagar.

Behandling med filgrastim till patienter som behandlas med cytostatika leder till en signifikant minskning av förekomst, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling

med filgrastim medför en signifikant minskning av den febrila neutropenitiden, antibiotikaanvändningen och sjukhusvistelsen efter induktionskemoterapi vid akut myeloisk leukemi eller myeloablative behandling följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte vid någon av dessa behandlingar. Durationen av feber minskade inte hos patienter som genomgick myeloablative behandling följt av benmärgstransplantation.

Behandling med filgrastim, enbart eller efter kemoterapi, mobiliserar stamceller till den perifera cirkulationen. Dessa autologa perifera stamceller kan sköras och infunderas efter högdos cytostatikaterapi antingen istället för, eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar hematopoesens återhämtning och minskar risken för blödningskomplikationer och behovet av trombocytttransfusioner. Mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med Zeflyti erhöll signifikant snabbare hematologisk återhämtning vilket gav en signifikant kortare tid för trombocyterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med allogena benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogena benmärgstransplantation hos patienter med akut leukemi visade på en ökad risk för GVHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet vid administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akut och kronisk myelogen leukemi, observerades ingen effekt på risken för GVHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet. I en metaanalys av studier av allogena transplantationer, som omfattade resultatet av 9 prospektiva randomiserade prövningar, 8 retrospektiva studier och 1 fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GVHD, kronisk GVHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GVHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation

Publikation	Studerad period	N	Akut GVHD av grad II–IV	Kronisk GVHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986–2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992–2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995–2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analysen omfattade studier av benmärgstransplantationer under denna period; vissa studier använde GM-CSF

^b Analysen omfattade patienter som genomgick benmärgstransplantation under denna period

Användning av filgrastim för mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogena perifer stamcellstransplantation

Hos majoriteten av friska donatorer som under 4 till 5 dagar i följd behandlas med en subkutan dos av 10 mikrogram/kg/dag, erhöles en skörd av $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter 2 leukafeser.

Behandling med filgrastim till barn och vuxna med allvarlig kronisk neutropeni (allvarlig kongenital, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en fördröjd ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Behandling med filgrastim normaliserar antalet neutrofila granulocyter hos patienter med HIV-infektion, vilket underlättar planerad dosering av antiviral och/eller annan myelosuppressiv behandling. Det finns inga belägg för att HIV-infekterade patienter som behandlas med filgrastim visar en ökning i HIV-replikation.

Som andra hematopoetiska tillväxtfaktorer, har G-CSF visat in vitro-stimulerande egenskaper på humana endotelceller.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik både efter subkutan och efter intravenös administrering. Halveringstid för eliminationen i serum av filgrastim är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av Zefylti upp till 28 dagar till patienter som genomgått autolog benmärgstransplantation, resulterade i jämförbara halveringstider och utan tecken på ackumulering. Det är en positiv linjär korrelation mellan dos och serumkoncentration av filgrastim både vid intravenös och vid subkutan administrering. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehålls serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8-16 timmar. Distributionsvolymen i blod är cirka 150 ml/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Filgrastim studerades i upp till 1 år långa allmäntoxicitetsstudier. Resultaten visade förändringar som kunde tillskrivas de förväntade farmakologiska verkningarna, däribland ökat antal leukocyter, myeloid benmärgshyperplasi, extramedullär granulopoes och förstörd mjälte. Samtliga förändringar gick tillbaka efter avslutad behandling.

Effekterna av filgrastim på fosterutveckling har studerats i råttor och kaniner. Intravenös (80 mikrogram/kg/dag) administrering av filgrastim till kaniner under organogenesperioden var toxiskt för modern och ökade antalet spontana fosterförluster och embryoförluster efter implantation, och minskade antalet levande ungar per kull samt vikten hos de nyfödda ungarna.

Baserat på data som rapporterats för en filgrastimprodukt som liknar Zefylti, observerades jämförbara resultat och dessutom ökat antal fostermissbildningar vid dosen 100 mikrogram/kg/dag. Detta är en dos som är toxisk för modern och som motsvarar en systemisk exponering som är omkring 50-90 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen 5 mikrogram/kg/dag. Högsta dos som inte hade några embryo-fetala toxicitetseffekter i denna studie var 10 mikrogram/kg/dag, vilket motsvarar en systemisk exponering som är omkring 3-5 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen.

Hos dräktiga honrättor observerades inte någon toxicitet för modern eller fostren vid doser på upp till 575 mikrogram/kg/dag. Avkomman från rättor som fick filgrastim under den perinatale perioden eller diperioden uppvisade fördröjd extern differentiering och hämmad tillväxt (≥ 20 mikrogram/kg/dag) och något lägre överlevnad (100 mikrogram/kg/dag).

Filgrastim hade ingen synbar effekt på fertiliteten hos varken honrättor eller hanrättor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor
Kvävgas

6.2 Inkompatibiliteter

Zefylti ska inte spädas i natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas- och plastmaterial, såvida det inte är utspädd i 5%

glukoslösning för infusion (se avsnitt 6.6).

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter utspädning: Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2°C till 8°C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelser användarens ansvar. Förvaringstiden skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C såvida inte spädning harskett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara förfyllda sprutor i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inom hållbarhetstiden och för ambulatorisk användning kan patienten ta ut produkten ur kylskåpet och förvara den i rumstemperatur (inte över 25 °C) under en enstaka period i upp till 3 dagar (72 timmar). Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp utan ska kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I-glas förfyllda sprutor med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål i spetsen och tryckta markeringar för graderingar från 0,1 ml till 1 ml (större graderingar vid 0,1 ml och mindre graderingar från 0,025 till 1 ml).

Varje förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Zefylti finns i förpackning om 1 förfylld spruta och i flerförpackning innehållande 5 förfyllda sprutor, med eller utan nålskydd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Zefylti innehåller inget konserveringsmedel. Med hänsyn till risken för mikrobiell kontaminering är Zefylti förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Spädning innan administrering (valfritt)

Vid behov kan Zefylti spädas i 5% glukoslösning.

Spädning till en slutkoncentration lägre än 0,2 ME/ml (2 mikrog/ml) rekommenderas aldrig.

För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 ME (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 ME (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20% human serumalbuminlösning Ph. Eur.

Utspätt i 5% glukoslösning är Zefylti kompatibelt med glas och polypropen.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas in ytterligare. Samtidigt som trycket på kolven bibehålls avlägsnas sprutan från patienten. Nålens säkerhetsskydd täcker nålen när kolven släpps.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Förfylld spruta utan nålskydd får endast administreras under läkares överinseende.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prag ,
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 February 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zefylti 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.
filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 30 ME filgrastim i 0,5 ml lösning (0,6 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetat, polysorbat 80 (E433), sorbitol (E420), kvävgas och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med nålskydd.
5 förfyllda sprutor med nålskydd.
1 förfylld spruta utan nålskydd.
5 förfyllda sprutor utan nålskydd.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Subkutan användning eller intravenös användning.
Får ej skakas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt. Får ej frysas.
Förvara förfyllda sprutor i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prag,
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zefylti 30 MU/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA MED NÅLSKYDD

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zefylti 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.
filgrastim
Subkutan användning eller intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zefylti 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.
filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 48 ME filgrastim i 0,5 ml lösning (0,96 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetat, polysorbat 80 (E433), sorbitol (E420), kvävgas och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med nålskydd.
5 förfyllda sprutor med nålskydd.
1 förfylld spruta utan nålskydd.
5 förfylld spruta utan nålskydd.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Subkutan användning eller intravenös användning.
Får ej skakas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt. Får ej frysas.
Förvara förfyllda sprutor i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prag,
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zefylti 48 MU/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA MED NÅLSKYDD

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zefylti 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska
filgrastim
Subkutan användning eller intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zefylti 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Zefylti 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta
filgrastim

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zefylti är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Zefylti
3. Hur du använder Zefylti
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zefylti ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zefylti är och vad det används för

Zefylti är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocytkolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp läkemedel som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som produceras naturligt i kroppen men de kan även tillverkas med hjälp av bioteknik för att användas som läkemedel. Zefylti verkar genom att få benmärgen att producera fler vita blodkroppar.

Ett minskat antal vita blodkroppar (neutropeni) kan uppstå av flera skäl och det gör att kroppen blir sämre på att bekämpa infektion. Zefylti stimulerar benmärgen till att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Zefylti kan användas:

- för att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi för att hjälpa till att förhindra infektioner;
- för att öka antalet vita blodkroppar efter en benmärgstransplantation för att hjälpa till att förhindra infektioner;
- före kemoterapi i höga doser för att få benmärgen att producera fler stamceller, som kan samlas in och ges tillbaka till kroppen efter behandlingen. Dessa stamceller kan tas från dig eller från en donator. Sedan går stamcellerna tillbaka in i benmärgen och producerar blodkroppar;
- för att öka antalet vita blodkroppar om du lider av allvarlig kronisk neutropeni för att hjälpa till att förhindra infektioner;
- till patienter med framskriden HIV-infektion för att hjälpa till att minska risken för infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Zefylti

Använd inte Zefylti:

- om du är allergisk mot filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Zefylti.

Före behandlingen måste du tala om för läkaren **om du**:

- har sicklecellanemi, eftersom Zefylti kan orsaka sicklecellkris.
- har osteoporos (benskörhet).

Tala omedelbart om för läkaren om du under behandlingen med Zefylti:

- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter, eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion (överkänslighet).
- drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du tycker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).
- får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida eller vid skulderbladets spets (detta kan vara symtom på förstörd mjälte (splenomegali) eller möjligen brusten mjälte).
- upptäcker ovanliga blödningar eller blåmärken (detta kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni), vilket minskar blodets förmåga att levra sig).
- har symtom som tyder på inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen). Detta har rapporterats med frekvensen "sällsynt" hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingssvar

Om du svarar sämre eller slutar att svara på filgrastimbehandlingen kommer läkaren att undersöka vad som orsakar detta. Han eller hon kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar filgrastims aktivitet.

Läkaren kan vilja att du kommer på täta kontroller, se avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Om du har allvarlig kronisk neutropeni kan du löpa risk att utveckla blodcancer (leukemi, myelodysplastiskt syndrom (MDS)). Tala med läkare om risken för att utveckla blodcancer och vilka tester som ska göras. Om du utvecklar eller löper hög risk att utveckla blodcancer ska du inte använda Zefylti, om inte läkaren säger att du ska göra det.

Om du är stamcellsdonator måste du vara mellan 16 och 60 år.

Var särskilt försiktig med andra produkter som stimulerar vita blodkroppar

Zefylti tillhör en grupp läkemedel som stimulerar produktionen av vita blodkroppar. Sjukvårdspersonalen bör alltid anteckna exakt vilken produkt du använder.

Andra läkemedel och Zefylti

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Zefylti har inte testats på gravida eller ammande kvinnor.
Zefylti rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du talar om för läkaren om du:

- är gravid eller ammar;
- tror att du kan vara gravid; eller
- planerar att skaffa barn.

Om du blir gravid under behandlingen med Zefylti ska du meddela din läkare. Om inte läkaren säger något annat måste du sluta amma om du använder Zefylti.

Körförmåga och användning av maskiner

Zefylti kan ha mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Du bör vänta och se hur du mår efter att du tagit Zefylti innan du kör bil eller använder maskiner.

Du är själv ansvarig för att bedöma om du är i kondition att framföra motorfordon eller utföra arbeten som kräver skärpt uppmärksamhet. En av faktorerna som kan påverka din förmåga i dessa avseenden är användning av läkemedel på grund av deras effekter och/eller biverkningar. Beskrivning av dessa effekter och biverkningar finns i andra avsnitt. Läs därför all information i denna bipacksedel för vägledning. Diskutera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Zefylti innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Zefylti innehåller polysorbat 80 (E433)

Detta läkemedel innehåller 0,02 mg polysorbat 80 per förfylld spruta. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

Zefylti innehåller sorbitol (E420)

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol (E420) per ml.

Sorbitol (E420) är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har arvet fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med arvet fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har arvet fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

3. Hur du använder Zefylti

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur ges Zefylti och hur mycket ska jag ta?

Zefylti ges vanligtvis som en daglig injektion i vävnaden precis under huden (kallas för en subkutan injektion). Det kan också ges som en daglig långsam injektion i en ven (kallas för en intravenös infusion). Den vanliga dosen varierar beroende på din sjukdom och vikt. Läkaren talar om för dig hur mycket Zefylti du ska ta.

Patienter som genomgår en benmärgstransplantation efter kemoterapi:

Du kommer normalt att få den första dosen Zefylti minst 24 timmar efter avslutad kemoterapi och minst 24 timmar efter benmärgstransplantationen.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få undervisning i hur man ger subkutana injektioner så att du kan fortsätta din behandling hemma. Du ska dock inte pröva detta själv om du inte först fått ordentlig undervisning av vårdpersonal.

Hur länge måste jag ta Zefylti?

Du måste ta Zefylti tills antalet vita blodkroppar är normalt. Regelbundna blodtester görs för att kontrollera antalet vita blodkroppar i din kropp. Läkaren talar om för dig hur länge du måste ta Zefylti.

Användning för barn

Zefylti används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har ett allvarligt nedsatt antal vita blodkroppar (neutropeni). Doseringen till barn som får kemoterapi är densamma som för vuxna.

Om du har använt för stor mängd av Zefylti

Öka inte den dos som läkaren har ordinerat. Om du använt för stor mängd av Zefylti ska du kontakta läkare så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Zefylti

Om du har missat en injektion, kontakta läkaren snarast möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkaren under behandlingen:

- om du drabbas av en allergisk reaktion med kraftlöshet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (urtikaria), svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen (angioödem) och andnöd (dyspné).
- om du får hosta, feber och svårt att andas (dyspné) eftersom detta kan vara ett tecken på ARDS (akut svår andningsinsufficiens).
- om du får njurskador (glomerulonefrit). Njurskador har observerats hos patienter som får Zefylti. Kontakta läkare omedelbart om du drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du tycker att du kissar mindre än vanligt.
- om du får någon eller några av följande biverkningar:
 - svullnader eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urinering sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och en känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt. Dessa symtom kan vara tecken på en biverkning som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att vätska läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.
- om du samtidigt får två eller flera av följande symtom:
 - feber, eller frossbrytningar, eller fryser kraftigt, snabba hjärtslag, förvirring eller desorientering, andfåddhet, kraftig smärta eller obehagskänsla samt kallsvettig eller svettig hud.

Dessa kan vara symtom på ett tillstånd som kallas sepsis (eller blodförgiftning), en allvarlig infektion med inflammation i hela kroppen, vilken kan vara livshotande och kräver omedelbar läkarvård.

- om du får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan tyda på problem med mjälten (förstorad mjälte (splenomegali) eller brusten mjälte).
- om du behandlas för allvarlig kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan behöva kontrollera ditt urin regelbundet om du drabbas av denna biverkning eller om du har protein i urinen (proteinuri).

En vanlig biverkning vid användning av Zefylti är smärta i musklerna eller skelettet (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtlindrande läkemedel (analgetika). Hos patienter som genomgår stamcells- eller benmärgstransplantation, kan graft versus host sjukdom (GVHD) förekomma – detta är en reaktion hos donatorcellerna mot patienten som blir transplanterad. Tecken och symtom inkluderar hudutslag på handflatorna eller fotsulorna och sår i munnen, tarmen, levern, huden eller ögonen, lungorna, vagina och leder.

Hos friska stamcellsdonatorer kan det förekomma ökat antal vita blodkroppar (leukocytos) och minskat antal trombocyter, vilket försämrar blodets förmåga att levera sig (trombocytopeni). Läkaren kommer att kontrollera detta.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- minskat antal trombocyter, vilket minskar blodets förmåga att levera sig (trombocytopeni)
- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- huvudvärk
- diarré
- kräkningar
- illamående
- onormalt håravfall eller hårförtunning (alopeci)
- trötthet (utmattning)
- ömhet och svullnad i slemhinnan på insidan av matsmältningskanalen som löper från munnen till anus (mukosit)
- feber (pyrexia)

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- inflammation i lungorna (bronkit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion
- minskad aptit
- sömnsvårigheter (insomni)
- yrsel
- minskad känslighet för beröring, i synnerhet hudstimulering (hypestesi)
- stickningar eller domningar i händer eller fötter (parestesi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- blodiga upphostningar (hemoptys)
- smärta i munnen och svalget (orofaryngeal smärta)
- näsblod (epistaxis)
- förstoppning
- smärta i munnen
- förstorad lever (hepatomegali)
- utslag
- hudrodnad (erytem)
- muskelspasmer

- smärta i samband med urinering (dysuri)
- bröstsmärta
- smärta
- allmän svaghetskänsla (asteni)
- allmän sjukdomskänsla
- svullnad i händer och fötter (perifert ödem)
- förhöjda nivåer av vissa enzymer i blodet
- förändringar i blodkemin
- transfusionsreaktioner

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- ökat antal vita blodkroppar (leukocytos)
- allergisk reaktion (överkänslighet)
- avstötning av transplanterad benmärg (graft versus host sjukdom)
- höga halter urinsyra i blodet, vilket kan orsaka gikt (hyperurikemi) (förhöjd nivå av urinsyra i blodet)
- leverskada som orsakas av blockering av de tunna venerna inuti levern (veno-ocklusiv sjukdom)
- nedsatt lungfunktion, vilket orsakar andfåddhet (andningssvikt)
- svullnad och/eller vätska i lungorna (lungödem)
- lunginflammation (interstitiell lungsjukdom)
- onormala röntgenbilder av lungorna (lunginfiltration)
- blödningar från lungorna (pulmonell blödning)
- minskat syreupptag i lungorna (hypoxi)
- upphöjda hudutslag (makulopapulära utslag)
- sjukdom som gör att skelettet blir skörare, vilket gör att skelettet blir svagare och lättare kan brytas (osteoporos)
- reaktion vid injektionsstället

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- svår smärta i skelettet, bröstet, tarmarna eller lederna (sicklecellanemi med kris)
- plötslig livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- giktliknande smärta och svullnad i leder (pseudogikt)
- förändringar av vätskeregleringen i kroppen, vilket kan leda till svullnader (vätskevolymrubbningar)
- inflammation i hudens blodkärl (kutan vaskulit)
- plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma sår på armar och ben och ibland i ansiktet och på halsen med feber (Sweets syndrom)
- förvärrad reumatoid artrit
- ovanliga förändringar i urinen
- minskad bentäthet
- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2
- bildande av blodceller utanför benmärgen (extramedullär blodbildning)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se detaljer nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

5. Hur Zefylti ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på yttre förpackningen och den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara förfyllda sprutor i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Produkten kan tas ut ur kylskåpet och lämnas i rumstemperatur (inte över 25 °C) under en enstaka period i upp till 3 dagar (72 timmar) inom hållbarhetstiden, t.ex. under resor. Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp utan ska kasseras.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Zefylti 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning: varje förfylld spruta innehåller 30 miljoner enheter (ME) filgrastim (motsvarande 300 mikrog) i 0,5 ml lösning (0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning: varje förfylld spruta innehåller 48 miljoner enheter (ME) filgrastim (motsvarande 480 mikrog) i 0,5 ml lösning (0,96 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 80 (E433), kvävgas och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 ”Zefylti innehåller sorbitol (E420), polysorbat 80 (E433) och natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zefylti är en klar, färglös till svagt gulaktig lösning för injektion/infusion som tillhandahålls i en förfylld spruta av glas med en injektionsnål i rostfritt stål med eller utan nålskydd.

Zefylti finns i förpackningar som innehåller 1 eller 5 förfyllda sprutor med eller utan nålskydd. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

Innehavare av godkännande för försäljning

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prag,
Tjeckien

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA

Tel/Tél: +32 24753540

България

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Česká republika**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Danmark**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Deutschland**

PUREN Pharma GmbH Co. KG

Phone: + 49 895589090

Eesti

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Ελλάδα**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**España**

Aurovitas Spain, S.A.U.

Tel: +34 91 630 86 45

France

ARROW GENERIQUES

Phone: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Ireland**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Ísland**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Italia**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

Phone: +39 02 9639 2601

Lietuva

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Luxembourg/Luxemburg**

Aurobindo NV/SA

Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Malta**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Nederland**

Aurobindo Pharma B.V.

Phone: +31 35 542 99 33

Norge

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Österreich**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Polska**

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

Phone: +48 22 311 20 00

Portugal

Generis Farmaceutica S. A

Phone: +351 21 4967120

România

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Slovenija**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Slovenská republika**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu**Suomi/Finland**

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast 09/2025

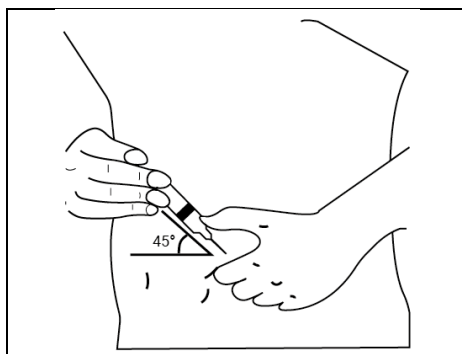
Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Hur du ger dig själv injektioner med Zefylti

Nedan finns anvisningar för hur du ger dig själv injektioner med Zefylti. **Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion innan läkaren eller sköterskan har visat dig hur du ska göra.** Den förfyllda sprutan är försedd med ett nålskydd och din läkare eller sköterska kommer att visa dig hur du använder den. Om du är osäker på hur du ger injektionen eller om du har några frågor, be din läkare eller sköterska om hjälp.

1. Tvätta händerna.
2. Ta ut sprutan från förpackningen och ta bort nålskyddet från nålen. Sprutan har markeringar på cylindern som gör det möjligt att välja den dos som din läkare har ordinerat. Varje markering motsvarar 0,025 ml. Tryck in kolven för att avlägsna oönskad mängd vätska innan injicering.
3. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (EXP). Använd den inte om datumet har passerat den sista dagen i den månad som anges.
4. Kontrollera utseendet hos Zefylti. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den är missfärgad, grumlig eller innehåller partiklar ska du inte använda den.
5. Desinficera huden på injektionsstället med en spritkompress.
6. Nyp ihop huden mellan tummen och pekfingret.
7. Stick in nålen i hudvecket med en snabb, fast verkan.



8. Håll huden i kläm, tryck ned kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har getts och kolven inte kan tryckas ner längre. Släpp inte trycket på kolven.
9. Efter att ha injicerat vätskan, ta bort sprutan från huden samtidigt som du håller trycket på kolven och släpp sedan huden.
10. Släpp trycket på kolven så att nålskyddet aktiveras och täcker nålen.
11. Kassera ej använt läkemedel och avfall enligt gällande anvisningar. Sprutan är endast avsedd för engångsbruk. Återanvänd inte den förfyllda sprutan.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas. Inspektera sprutan före användning och använd den endast om den är hel och inte har några sprickor eller tecken på skador, om nålskyddet är intakt och ordentligt fastsatt och om nålen inte är exponerad/böjd.

Oavsiktlig exponering för frystemperaturer försämrar inte stabiliteten hos Zefylti.

Zefylti sprutor är endast avsedda för engångsbruk.

Spädning innan administrering (valfritt)

Vid behov kan Zefylti spädas i 50 mg/ml (5%) glukoslösning. Zefylti får inte spädas i natriumkloridlösningar.

Spädning till en slutkoncentration lägre än 0,2 ME/ml (2 mikrog/ml) rekommenderas aldrig.

För patienter som behandlas med filgrastim utspädd till koncentrationer lägre än 1,5 ME (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym på 20 ml bör totaldoser av filgrastim som understiger 30 ME (300 mikrog) ges med tillsatts av 0,2 ml 200 mg/ml (20%) human serumalbuminlösning Ph. Eur.

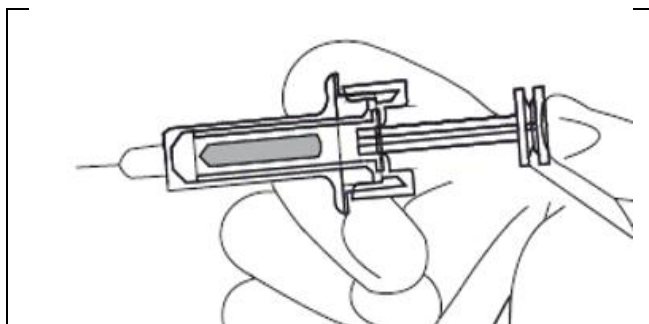
Utspädd i 50 mg/ml (5%) glukoslösning är filgrastim kompatibelt med glas och polypropen.

Efter spädning: Den spädda lösningen har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2°C till 8°C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8°C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

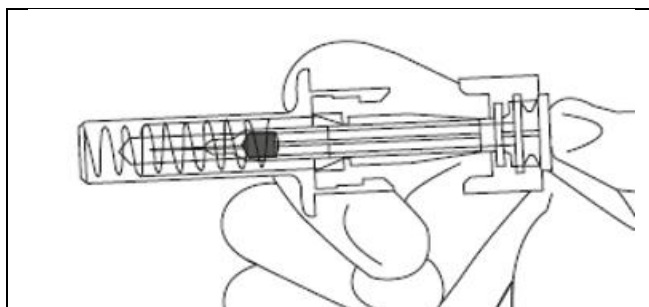
Användning av förfylld spruta med UltraSafe passivt nålskydd

Den förfyllda sprutan är försedd med UltraSafe nålskydd för att förhindra nålstickskada. Håll händerna bakom nålen när du hanterar den förfyllda sprutan.

1. Följ instruktionerna ovan för att ge injektionen.
2. Håll i fingergreppen och tryck in kolven tills hela dosen har injicerats. Hela dosen måste injiceras för att det passiva nålskyddet ska aktiveras.



3. Ta bort sprutan från huden, släpp sedan kolven och låt nålen röra sig uppåt tills hela nålen är skyddad och låser på plats.



Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.