

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен или инфузионен разтвора съдържа 60 милиона международни единици [MIU] (600 µg) филграстим (*filgrastim*).

Една предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор съдържа 30 MIU (300 µg) филграстим.

Филграстим (рекомбинантен метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор) се продуцира в *Escherichia coli* K802 чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество: 1 ml от разтвора съдържа 50 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор

Прозрачен, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Filgrastim ratiopharm е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, третирани с утвърдената цитотоксична химиотерапия по повод злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти с повишен риск за протрахирана тежка неутропения, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Безопасността и ефикасността на филграстим е сходна при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Filgrastim ratiopharm е показан за мобилизация на периферните кръвни стволови клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни с тежка вродена, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен неутрофилен брой (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  и предшестващи тежки или рецидивиращи се инфекции е показано дългосрочно прилагане на Filgrastim ratiopharm с цел повишаване броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекцията събития.

Filgrastim ratiopharm е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-малък или равен на  $1,0 \times 10^9/l$ ) при пациенти с напреднала HIV инфекция, за снижаване на риска от бактериални инфекции, когато останалите възможности за овладяването на неутропенията са неподходящи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Специални изисквания

Терапията с филграстим трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, натрупал опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологията и притежаващ необходимата диагностична апаратура. Процедурите за мобилизация и афереза трябва да се извършват в сътрудничество с онкохематологичен център с достатъчен стаж в тази област, в който проследяването на хематopoетичните стволови клетки може да се извършва коректно.

#### Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Препоръчаната доза филграстим е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден. Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), прилагана в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане).

В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от проучване при прилагане на еднократна доза свидетелстват за възможно съкращаване на продължителността на въздействие при интравенозно приложение. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай. При рандомизирани клинични изпитания е използвана подкожно прилагана доза 23 MIU (230 µg)/m<sup>2</sup>/ден (4,0 до 8,4 µg/kg/ден).

Ежедневното прилагане на филграстим трябва да продължи до преминаването на очакваната най-ниска стойност (надир) на броя на неутрофилите и неговото възстановяване в границите на нормата. След утвърдената химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидни левкемии се очаква продължителност на лечението, необходимо за покриване на тези критерии, до 14 дни. След индукционното и консолидиращо лечение на остра миелоидна левкемия, продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на използваната цитотоксична химиотерапия.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, обикновено се наблюдава преходно увеличаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започване на лечението с филграстим. За постигането на траен терапевтичен отговор обаче, лечението с филграстим не трябва да се прекратява преди преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно прекъсване на лечението с филграстим, преди времето на очаквания надир на броя на неутрофилите.

#### При пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Препоръчаната начална доза филграстим е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана под формата на 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия или 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана чрез продължителна 24-часова подкожна инфузия. Филграстим трябва да се разрежда в 20 ml инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане).

Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия и в рамките на 24 часа след костномозъчната инфузия.

След преминаване на надир на броя на неутрофилите, дневната доза филграстим трябва да се титрира спрямо неутрофилния отговор, както следва:

<b>Брой неутрофили</b>	<b>Адаптиране на дозата филграстим</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l за 3 поредни дни	Намаляване до 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден
Впоследствие, ако ANC остава > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l за още 3 последователни дни	Прекъсване на приема на филграстим
Ако ANC намалее до < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l през периода на лечение, дозата филграстим трябва отново да се увеличи в съответствие с горе-описаните стъпки	

За мобилизация на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на периферни кръвни стволови клетки

Препоръчваната доза филграстим, използван самостоятелно за мобилизация на РВРС е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана като продължителна 24-часова подкожна инфузия или като еднократна ежедневна подкожна инжекция в продължение на 5 до 7 последователни дни. За инфузия филграстим се разрежда в 20 ml инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане). График за левкафереза: често 1 или 2 левкаферези, проведени на 5-ия и 6-и ден, са достатъчни. В други случаи са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на филграстим трябва да продължава до провеждането на последната левкафереза.

Препоръчваната доза филграстим за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден, прилагана ежедневно чрез подкожна инжекция от първия ден след приключването на химиотерапията до преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се провежда през периода на покачване на ANC от <0,5 x 10<sup>9</sup>/l до > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. При пациенти, на които не е прилагана екстензивна химиотерапия, често една левкафереза е достатъчна. В други случаи се препоръчва провеждането на допълнителни левкаферези.

За мобилизация на РВРС при здрави донори, преди аlogenна трансплантация на периферни кръвни стволови клетки

За мобилизация на РВРС при здрави донори филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден подкожно в продължение на 4 до 5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на 4 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> клетки/kg от телесното тегло на реципиента.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Вродена неутропения

Препоръчваната начална доза е 1,2 MIU (12 µg)/kg/ден, приложена подкожно, като еднократна доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения

Препоръчваната начална доза е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден, приложена подкожно, като еднократна доза или разделена на няколко апликации.

Адаптиране на дозата

Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато се достигне и може да се поддържа неутрофилен брой, надвишаващ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l. При получаване на клиничния отговор трябва да се установи минималната ефективна доза за поддържане на това ниво. Необходимо е дългосрочното ежедневно приложение за поддържане на адекватен неутрофилен брой. След терапия от една до две седмици началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от клиничния отговор. След това дозировката може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1 до 2 седмици за поддържане на средния брой неутрофили между 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и 10 x 10<sup>9</sup>/l. При пациенти с тежки инфекции може да се обмисли ускорена схема на повишаване на дозата. В клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден. Безопасността на

филграстим при дългосрочно прилагане в дози, надвишаващи 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден при пациенти с SCN, не е установена.

#### При пациенти с HIV инфекция

##### *За обратимост на неутропенията*

Препоръчваната начална доза филграстим е 0,1 MIU (1 µg)/kg/ден, прилагана чрез ежедневна подкожна инжекция с титриране максимум до 0,4 MIU (4 µg)/kg/ден до достигане и поддържане на нормалния брой неутрофили (ANC > 2,02,0 x 10<sup>9</sup>/l). При клинични проучвания тези дози предизвикват отговор при > 90% от пациентите, постигащи обратимост на неутропенията при медиана 2 дни.

При малък брой пациенти (< 10%) за постигане на обратимост на неутропенията са необходими дози до 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден.

##### *За поддържане на нормален брой неутрофили*

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално адаптиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MIU (300 µg)/ден, прилагана чрез подкожна инжекция. В зависимост от ANC на пациента може да се наложи допълнително адаптиране на дозата за поддържане броя на неутрофилите > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l. При клинични проучвания прилагането на 30 MIU (300 µg)/ден в продължение на 1-7 дни на седмица е необходима за поддържането на ANC > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l с медиана на честотата на прилагане 3 дни на седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на ANC > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

Клиничните изпитвания с филграстим обхващат малък брой пациенти в старческа възраст, но специални проучвания не са провеждани. Затова не могат да бъдат дадени специални препоръки относно дозировката.

##### *Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност*

Проучванията на филграстим при пациенти с тежка функционална бъбречна или чернодробна недостатъчност показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. Затова, при тези обстоятелства, не се налага адаптиране на дозата.

##### *Педиатрична употреба при SCN и злокачествени заболявания*

В програмата за проучване на тежка хронична неутропения (SCN), 65% от изследваните пациенти са под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Не съществуват разлики в профила на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца.

Препоръчаните дози при педиатричните пациенти са същите като тези при възрастните, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Специални предупреждения

Филграстим не трябва да се използва за повишаване дозата на цитотоксичната химиотерапия над утвърдените схеми на прилагане (вж. по-долу).

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения (синдром на Kostman) с абнормна цитогенетика (вж. по-долу).

#### Специални предупреждения при пациенти с остра миелоидна левкемия

##### *Злокачествен клетъчен растеж*

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор може да ускори растежа на миелоидните клетки *in vitro*, като сходни въздействия могат да се наблюдават и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността на лечението с филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия не са установени. Затова филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от тази при остра миелоидна левкемия.

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична остра миелоидна левкемия (AML) филграстим трябва да се прилага с повишено внимание.

Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* AML под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t(8;21), t(15;17) и inv(16)].

##### *Други специални предупреждения*

При продължително лечение с филграстим (повече от 6 месеца) може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

След прилагане на G-CSF се съобщават редки нежелани ефекти от страна на белите дробове, по-специално интерстициална пневмония. Пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония са изложени на по-висок риск. Появата на белодробните симптоми като кашлица, повишена температура, диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробни инфилтрати, и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). При тези случаи лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

#### Специални предупреждения при пациенти с ракови заболявания

##### *Левкоцитоза*

При по-малко от 5% от пациентите, получаващи филграстим в дози, надвишаващи 0,3 МПГ/kg/ден (3 µg/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ  $100 \times 10^9/l$ . Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза, обаче, изследването на броя на белите кръвни клетки трябва да се провежда на равни интервали по време на терапията с филграстим. Ако броят левкоцити надхвърли  $50 \times 10^9/l$  след очаквания надир, приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Ако обаче по време на лечението с филграстим за мобилизация на РВРС броят на левкоцитите се увеличи до  $> 70 \times 10^9/l$ , приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена..

##### *Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози*

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия във високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число

сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (вж. Кратка характеристика на продукта за използваните специфични химиотерапевтични средства).

Сама по себе си терапията с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписания режим), пациентът е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовното проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. С особено внимание трябва да се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Използването на мобилизирани с филграстим РВРС показва понижаване на степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

#### *Други специални предупреждения*

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прекурсори. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на неутрофилния брой. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, третирани с екстензивна радиотерапия или химиотерапия или тези с туморни инфилтрати на костния мозък).

Има случаи на реакция на присадката срещу приемника (graft versus host disease - GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 5.1).

Повишената хематопоетична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни позитивни костни находки от образно изследване. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образно изследване на костите..

#### Специални предупреждения при пациенти, подложени на мобилизация на периферните кръвни стволови клетки

##### *Мобилизация*

Не са провеждани проспективни рандомизирани сравнения между двата препоръчвани мобилизационни метода (самостоятелното използване на филграстим или комбинираното му приложение с миелосупресивна химиотерапия) в рамките на една и съща популация пациенти. Степента на вариране между отделните пациенти и между резултатите от лабораторните изследвания на CD34<sup>+</sup> клетките означава, че прякото сравняване на различните проучвания е трудно. Това затруднява препоръчването на оптималния метод. При избора на мобилизационен метод трябва да се вземат предвид целите на лечението като цяло за всеки отделен пациент.

##### *Предварителна експозиция на цитотоксични средства*

Възможно е пациентите, предварително подложени на високоекстензивна миелосупресивна терапия, да не показват достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчаната минимална продукция ( $02,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg) или акселерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични агенти показват специфична токсичност към хематопоетичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, предшествващи опитите за прогениторна мобилизация, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или BCNU едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. Препоръчва се планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента при предстояща трансплантация на периферни кръвни стволови клетки. В

тези случаи трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия във високи дози. Ако прирастът е недостатъчен според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

#### *Оценка на продукцията на стволови клетки*

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третирани с филграстим трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на CD34<sup>+</sup> клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и следователно резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34<sup>+</sup> клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след високи дози химиотерапия показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от  $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg се основава на научни съобщения и има като резултат адекватно хематологично преустройство. Продукции, надвишаващи този минимален прираст, корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности – с по-бавно възстановяване.

#### Специални предупреждения при здрави донори, подложени на мобилизация на периферните кръвни стволови клетки

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза при здравите донори и трябва да се прилага само за целите на алогенната стволово-клетъчна трансплантация.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки. С особено внимание трябва да се оценяват хематологичните стойности и данните за инфекциозни заболявания.

Безопасността и ефикасността на филграстим не са оценявани при здрави донори на възраст < 16 години или > 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити <  $100 \times 10^9/l$ ) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от изследваните пациенти. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой <  $50 \times 10^9/l$ , отдадени на левкаферезата.

При необходимост от прилагането на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити <  $100 \times 10^9/l$  преди левкаферезата; най-общо аферезата не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите <  $75 \times 10^9/l$ .

Левкаферезата не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата.

Лечението с филграстим трябва да се преустанови или дозата да се намали, ако броят на левкоцитите нарастне до  $> 70 \times 10^9/l$ .

Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Наблюдавани са преходни цитогенетични модификации след прилагане на G-CSF при здрави донори. Значимостта на тези промени за развитието на злокачествени хематологични заболявания не е известна. Дългосрочно проследяване на донори по отношение на безопасността е в процес на провеждане. Не може да бъде изключен рискът от провокиране на злокачествено миелоидно клониране. Препоръчва се центърът за афереза да извършва системно



регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки в продължение на най-малко 10-години, за да се осигури наблюдение на дългосрочната безопасност.

Чести, но като цяло асимптомни случаи на спленомегалия, и много редки случаи на руптура на слезката са съобщавани при здрави донори и пациенти, подложени на лечение с G-CSF. Някои от случаите на руптура на слезката са били фатални. Затова големината на слезката трябва да се мониторира внимателно (напр. клиничен преглед, ултразвук). Диагнозата руптура на слезката трябва да се обмисли при донори и/или пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка в горната част на рамото.

При нормални донори нежеланите събития от страна на дихателната система (хемофтиза, пулмонална хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) се съобщават много рядко при постмаркетинговия опит. В случай на съмнение за или доказано нежелано събитие от страна на дихателната система, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с филграстим и да се осигури подходяща медицинска грижа.

#### Специални предупреждения при реципиенти на аlogenни PBPC, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между аlogenните PBPC присадки и реципиента се свързват с повишен риск от развитие на остра или хронична GvHD, в сравнение с костномозъчната трансплантация.

#### Специални предупреждения при пациенти с SCN

##### *Кръвна картина*

Броят на тромбоцитите трябва да се мониторира стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е периодично прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения, т.е. броят на тромбоцитите се задържа постоянно  $< 100,000/\text{mm}^3$ .

Стриктно мониториране на клетъчния брой се изисква и поради възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори.

##### *Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром*

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоеични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално и тромбоцитно броене, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с SCN, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с вродена неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка се установяват патологични изменения, в това число монозомия 7. Ако пациенти с SCN развият цитогенетични аномалии, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да бъдат внимателно преценени. Преустановяване на приложението на филграстим е наложително при поява на MDS или левкемия. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с SCN не предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

##### *Други специални предупреждения*

Причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции, трябва да се изключат.

Уголемяването на слезката е пряк резултат от лечението с филграстим. 31% от пациентите в проучванията са с документирана палпаторно установена спленомегалия. Нарастване на обема, измерено рентгенографски, възниква още в ранните етапи на лечението с филграстим и има тенденция към образуване на плато. Установено е дозозависимо забавяне или преустановяване на уголемяването на слезката; при 3% от пациентите се е наложила спленектомия. Големината на слезката трябва да се измерва редовно. Палпацията на корема е достатъчна за определяне на абнормно увеличаване на обема на слезката.

При малък брой пациенти възниква хематурия. Проследяването на това събитие изисква периодично извършване на анализ на урината.

Безопасността и ефикасността при новородени и пациенти с автоимунна неутропения не е установена.

#### Специални предупреждения при пациенти с HIV инфекция

##### *Кръвна картина*

Необходимо е стриктно мониториране на ANC, особено в първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на неутрофилния брой при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва измерване на ANC два пъти на ден, ежедневно. След което измерването на ANC трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MIU (300 µg)/ден филграстим се наблюдават големи флуктуации на индивидуалните ANC. За определяне на най-ниската стойност (надир) на ANC при пациента се препоръчва вземането на кръвните проби се извършва непосредствено преди всяко прилагане на дозата филграстим по схема.

##### *Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти*

Терапията с филграстим не изключва развитието на тромбцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятността от получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът е изложен на повишен риск от развитието на тромбцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

##### *Инфекции и злокачествени състояния, причиняващи миелосупресия*

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси – напр. лимфома. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествени заболявания е необходимо назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечението на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес не са добре проучени

#### Специални предупреждения при сърповидноклетъчна анемия

Кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, са съобщавани при употреба на филграстим, при лица с това заболяване. Изисква се повишено внимание от страна на лекарите при прилагането на филграстим при пациенти със сърповидноклетъчна анемия само след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

#### Помощни вещества

Filgrastim ratiopharm съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивен цитотоксичен химиотерапевтичен агент, не е категорично доказана. Поради чувствителност на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия прилагането на филграстим не се препоръчва през периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-флуороурацил, показват възможна екзацербация на тежестта на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини не са клинично изпитани.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, съществува вероятност от потенциращ ефект върху филграстим. Няма данни, че такова взаимодействие може да бъде вредно.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на филграстим при бременни жени. Налице са научни съобщения за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени. Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Филграстим не трябва да се употребява по време на бременност, освен при абсолютна необходимост.

Не е известно дали филграстим се екскретира в кърмата. Екскрецията на филграстим в млякото не е проучена при животни. При вземане на решение за продължаване/прекъсване на кърменето или продължаване/прекъсване на лечението с филграстим трябва да се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с филграстим за майката.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Филграстим повлиява слабо или умерено способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентът усеща умора, се препоръчва да шофира или управлява машини с повишено внимание.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Проведени са клинични проучвания, обхващащи 541 раково болни и 188 здрави доброволци, третирани с Filgrastim ratiopharm. Профилът на безопасност на Filgrastim ratiopharm при тези клинични проучвания е в съответствие с този на референтния продукт, прилаган в тези проучвания.

По публикувани данни при лечение с филграстим са наблюдавани следните нежелани реакции и тяхната честота.

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните данни за честота:

Много чести:	$\geq 1/10$
Чести:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести:	$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$
Редки:	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$
Много редки:	$< 1/10\ 000$
с неизвестна честота:	от наличните данни не може да бъде направена оценка

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

### При раково болни

При клинични проучвания най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на филграстим в препоръчаните дози, са лека до умерена мускулно-скелетна болка, възникваща при 10% от пациентите, и тежка мускулно-скелетна болка, възникваща при 3% от пациентите. Обикновено мускулно-скелетната болка се контролира със стандартни аналгетици. По-редките нежелани лекарствени реакции включват микционни нарушения, предимно лека или умерена дизурия.

В рандомизирани, плацебо контролирани клинични изпитвания, прилагането на филграстим не води до повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксичната химиотерапия. Съобщаваните нежелани лекарствени реакции са с еднаква честота при пациенти, третирани с филграстим/химиотерапия и плацебо/химиотерапия, включват гадене и повръщане, алоpecia, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожни обриви, гръдна болка, обща слабост, възпалено гърло, запек и неуточнена болка.

Обратими, дозозависими и обикновено леко до умерено повишение на нивата на лактат дехидрогеназата (LDH), алкалната фосфатаза, пикочната киселина в серума и гама-глутамил трансферазата (GGT) се наблюдават респективно при приблизително 50%, 35%, 25% и 10% от пациентите, лекувани с филграстим в препоръчаната доза.

Съобщавани са единични случаи на обратим спад в артериалното налягане, които не изискват клинично лечение.

Има съобщения за случаи на GvHD и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 5.4).

Съобщавани са единични случаи на съдови нарушения, в това число венооклузивно заболяване и нарушения в обема на течностите при пациенти, подложени на високи дози химиотерапия, с последваща автоложна трансплантация на костен мозък. Причинно-следствената връзка с филграстим не е установена.

При пациенти, лекувани с филграстим, много рядко се съобщава за появата на кожен васкулит. Механизмът на васкулита при пациенти, приемащи филграстим, не е известен.

Съобщавани са единични случаи на проява на синдрома на Sweet (остра фебрилна дерматоза). Тъй като значителен процент от тези пациенти страдат от левкемия (състояние, за което е известно, че е свързано със синдрома на Sweet), причинно-следствената връзка с филграстим не е установена.

В отделни случаи е наблюдавано обостряне на ревматоидния артрит.

Има съобщения за псевдоподагра при пациенти с рак, лекувани с филграстим.

Редки нежелани лекарствени реакции от страна на белите дробове, в това число пневмония, белодробен едем и белодробни инфилтрати, са съобщавани в някои случаи, завършващи с дихателна недостатъчност или респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS), които могат да доведат до фатален изход (вж. раздел 4.4).

Алергични реакции: реакции от алергичен тип, включително анафилаксия, кожен обрив, уртикария, ангиоедема, диспнея и хипотония, възникващи при първоначалното или последващо лечение, са съобщавани при пациенти, приемащи филграстим. Като цяло, съобщенията зачестяват след интравенозно приложение. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде трайно преустановено.

Съобщават се изолирани случаи на кризи на сърповидноклетъчна анемия при пациенти с това заболяване (вж. точка 4.4).

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Много чести	Повишена алкална фосфатаза, повишена LDH, повишена пикочна киселина
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Главоболие
<i>Съдови нарушения</i>	Редки	Съдови нарушения
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	Кашлица, възпалено гърло
	Много редки	Белодробни инфилтрати
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Много чести	Гадене/Повръщане
	Чести	Запек, анорексия, диария, мукозит
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	Много чести	Повишена GGT
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	Алопеция, кожен обрив
	Много редки	Синдром на Sweet, кожен васкулит
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Много чести	Гръдна болка, мускулно-скелетна болка
	Много редки	Обостряне на ревматоиден артрит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Много редки	Микционни нарушения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Умора, обща слабост
	Нечести	Неустановена болка
	Много редки	Алергична реакция

При мобилизация на периферни кръвни стволови клетки при здрави донори

Най-често съобщаваната нежелана реакция е лека до умерена преходна мускулно-скелетна болка. При 41% от донорите е наблюдавана левкоцитоза ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ), а при 35% от донорите е наблюдавана преходна тромбоцитопения (тромбоцити  $< 100 \times 10^9/l$ ) след прилагане на филграстим и левкаферезата.

При здрави донори, приемащи филграстим, се съобщава за обратимо, незначително увеличение в нивата на алкалната фосфатаза, LDH, SGOT (серумна глутамат-оксалацетат трансминаза) и пикочна киселина, без клинични последици.

Много рядко се наблюдава обостряне на симптомите на ревматоиден артрит.

Много рядко се съобщават симптоми, предполагащи тежки алергични реакции.

В проучвания върху донори на РВРС се съобщава за главоболие, предполагаемо свързано с приема на филграстим.

Чести, но най-общо асимптоматични случаи на спленомегалия, както и много редки случаи на руптура на слезката се съобщават при здрави донори и пациенти след прилагане на G-CSF (вж. точка 4.4).

При нормални донори при постмаркетинговия опит има съобщения за нежеланите събития от страна на дихателната система (хемофтиза, пулмонална хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) (вж. точка 4.4).

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Нарушения на слезката
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишена алкална фосфатаза, повишена LDH
	Нечести	Повишена SGOT, хиперурицемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Нечести	Обостряне на ревматоиден артрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Тежка алергична реакция

#### При пациенти с SCN

Съобщавани са нежелани реакции, свързани с лечението с филграстим, при пациенти с тежка хронична неутропения (SCN), като в някои случаи честотата показва тенденция за намаляване с времето.

Най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на филграстим, са болка в костите и обща мускулно-скелетна болка.

Други нежелани реакции включват уголемяване на слезката, в малък брой случаи прогресиращо, и тромбоцитопения. Обикновено при по-малко от 10% от пациентите се съобщава за главоболие и диария скоро след започване на лечението с филграстим. Съобщавани са и анемия и кръвотечение от носа.

Наблюдавани са обратими, клинично асимптоматични увеличения в серумните нива на пикочната киселина, лактат дехидрогеназата и алкалната фосфатаза. Наблюдавани са и преходни, умерени понижения в нивата на кръвната захар след хранене.

Нежелани реакции, вероятно свързани с лечението с филграстим и обикновено възникващи при < 2% от SCN пациентите, са ефекти на мястото на инжектиране, главоболие, хепатомегалия, артралгия, алоpecia, остеопороза и обрив.

При дългосрочна употреба при 2% от SCN пациентите се съобщава за кожен васкулит. Наблюдавани са много малко случаи на протеинурия.

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много често	Анемия, спленомегалия
	Често	Тромбоцитопения
	Нечесто	Нарушения на слезката
Нарушения на метаболизма и храненето	Много често	Понижено ниво на глюкозата, повишена алкална фосфатаза, повишена LDH, хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Често	Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много често	Кървотечение от носа
Стомашно-чревни нарушения	Често	Диария
Хепато-билиарни нарушения	Често	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Често	Алоpecia, кожен васкулит, болка в мястото на инжектиране, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много често	Мускулно-скелетна болка
	Често	Остеопороза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечесто	Хематурия, протеинурия

#### При пациенти с HIV

При клинични проучвания единствените нежелани реакции, системно считани за свързани с прилагането на филграстим, са мускулно-скелетна болка, лека до умерена болка в костите и миалгия. Честотата на тези събития е сходна със съобщаваната при раково болни пациенти.

При < 3% от пациентите се съобщава за уголемяване на слезката, свързано с прилагането на филграстим. При всички случаи физикалното изследване установява леко до умерено уголемяване, а клинично развитие е доброкачествено; няма пациенти с диагноза хиперспленизъм и такива, подложени на спленектомия. Тъй като уголемяването на слезката е обичайна находка при пациентите с HIV инфекция и присъства в различна степен при повечето пациенти със СПИН, връзката му с лечението с филграстим остава недоказана.

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвната и лимфна системи	Често	Нарушения на слезката
Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения	Много често	Мускулно-скелетна болка

#### **4.9 Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране.

Преустановяването на терапията с филграстим обикновено води до 50% намаляване на броя на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Колониостимулиращи фактори, АТС код: L03AA02

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Filgrastim ratiopharm, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с SCN филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили, в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчаните дози. Изследванията на хемотропичната и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането с филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните стволови клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно Европейско проучване, оценяващо употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва повишаване на риска за GvHD, свързана с лечението смъртност (СЛС) и смъртност при прилагане на G-CSF. При едно отделно ретроспективно международно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии не е бил установен ефект по отношение на риска за GvHD, СЛС и смъртността. Метаанализ на проучванията за алогенна трансплантация, включващ резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и едно проучване случай-контрола, не установява ефект по отношение на риска за остра GvHD, хронична GvHD или ранна свързана с лечението смъртност.



<b>Относителен риск (95% ДИ) за GvHD и СЛС след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация</b>					
Публикация	Период на проучването	N	Остра GvHD степен II-IV	Хронична GvHD	СЛС
Метаанализ (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
<sup>a</sup> Анализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация през този период; при някои проучвания е използван GM-CSF (гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор)					
<sup>b</sup> Анализът обхваща пациенти, получаващи костномозъчна трансплантация през този период					

Преди алогенна РВРС трансплантация, употребата на филграстим за мобилизация на РВРС при здрави донори позволява събиране на  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg от телесното тегло на реципиента, при повечето донори след две левкаферези. Здравите донори получават доза от 10 µg/kg/ден, прилагана подкожно в продължение на 4 до 5 последователни дни.

Прилагането на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво нарастване на абсолютния брой неутрофили в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планирания режим на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите, третирани с филграстим, показват ускорена HIV репликация.

Както при другите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

Ефикасността и безопасността на Filgrastim ratiopharm са оценявани в рандомизирани, контролирани проучвания фаза III върху рак на гърдата, белодробен рак и неходжкинов лимфом. По отношение на продължителността на тежката неутропения и честотата на фебрилната неутропения не са установени релевантни разлики между Filgrastim ratiopharm и референтния продукт.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Рандомизирани, единично-слепи, кръстосани проучвания с прилагане на еднократна доза върху 196 здрави доброволци показват, че фармакокинетичният профил на Filgrastim ratiopharm е сравним с този на референтния продукт след подкожно и интравенозно приложение.

Установено е, че както при венозно, така и при подкожно приложение клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи ред. Елиминационният полуживот на филграстим в серума е около 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия на филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарството и показва сравним полуживот. Съществува положителна линейна корелация между дозата, прилагана интравенозно или подкожно, и серумната концентрация на филграстим. След подкожно приложение на препоръчаните дози серумните концентрации имат стойности над 10

ng/ml в продължение на 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

При раково болни фармакокинетичният профил на Filgrastim ratiopharm е сравним с този на референтния продукт след еднократно и многократно подкожно приложение.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и локален толеранс.

Предклиничните данни, на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за токсичност при многократно прилагане, разкриват очакваните фармакологични ефекти, в това число увеличаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна хематопоеза и уголемяване на слезката.

Не е наблюдавано въздействие върху фертилитета на мъжки и женски плъхове или върху бременността при плъхове. От проучванията при плъхове и зайци няма данни, че филграстим е тератогенен. При зайците се наблюдава по-голяма честота на загуба на фетуса, но малформации не са наблюдавани.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ледена оцетна киселина  
Натриев хидроксид  
Сорбитол (E420)  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Filgrastim ratiopharm не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Разреденият филграстим може да полепне по стъклото и пластмасовите материали, ако не е разреден по начина, указан в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване е доказана за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8°C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

### 6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана.

Опаковки, съдържащи 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор или съставни опаковки, съдържащи 10 (2 опаковки с по 5 броя) предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При необходимост Filgrastim ratiopharm може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%).

Разреждането до крайна концентрация под 0,2 MIU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml.

Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MIU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20%) разтвор на човешки албумин.

Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) Filgrastim ratiopharm е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Filgrastim ratiopharm не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Filgrastim ratiopharm са предназначени за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури не повлиява отрицателно стабилността на Filgrastim ratiopharm.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Германия  
info@ratiopharm.de

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/449/001  
EU/1/08/449/002  
EU/1/08/449/003  
EU/1/08/449/004

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен или инфузионен разтвора съдържа 60 милиона международни единици [MIU] (600 µg) филграстим (*filgrastim*).

Една предварително напълнена спринцовка с 0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор съдържа 48 MIU (480 µg) филграстим.

Филграстим (рекомбинантен метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор) се продуцира в *Escherichia coli* K802 чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество: 1 ml от разтвора съдържа 50 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор

Прозрачен, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Filgrastim ratiopharm е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, третирани с утвърдената цитотоксична химиотерапия по повод злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти с повишен риск за протрахирана тежка неутропения, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Безопасността и ефикасността на филграстим е сходна при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Filgrastim ratiopharm е показан за мобилизация на периферните кръвни стволови клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни с тежка вродена, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен неутрофилен брой (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  и предшестващи тежки или рецидивиращи се инфекции е показано дългосрочно прилагане на Filgrastim ratiopharm с цел повишаване броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекцията събития.

Filgrastim ratiopharm е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-малък или равен на  $1,0 \times 10^9/l$ ) при пациенти с напреднала HIV инфекция, за снижаване на риска от бактериални инфекции, когато останалите възможности за овладяването на неутропенията са неподходящи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Специални изисквания

Терапията с филграстим трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, натрупал опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологията и притежаващ необходимата диагностична апаратура. Процедурите за мобилизация и афереза трябва да се извършват в сътрудничество с онкохематологичен център с достатъчен стаж в тази област, в който проследяването на хематопоеичните стволови клетки може да се извършва коректно.

#### Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Препоръчаната доза филграстим е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден. Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), прилагана в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане).

В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от проучване при прилагане на еднократна доза свидетелстват за възможно съкращаване на продължителността на въздействие при интравенозно приложение. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай. При рандомизирани клинични изпитания е използвана подкожно прилагана доза 23 MIU (230 µg)/m<sup>2</sup>/ден (4,0 до 8,4 µg/kg/ден).

Ежедневното прилагане на филграстим трябва да продължи до преминаването на очакваната най-ниска стойност (надир) на броя на неутрофилите и неговото възстановяване в границите на нормата. След утвърдената химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидни левкемии се очаква продължителност на лечението, необходимо за покриване на тези критерии, до 14 дни. След индукционното и консолидиращо лечение на остра миелоидна левкемия, продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на използваната цитотоксична химиотерапия.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, обикновено се наблюдава преходно увеличаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започване на лечението с филграстим. За постигането на траен терапевтичен отговор обаче, лечението с филграстим не трябва да се прекратява преди преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно прекъсване на лечението с филграстим, преди времето на очаквания надир на броя на неутрофилите.

#### При пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Препоръчаната начална доза филграстим е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана под формата на 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия или 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана чрез продължителна 24-часова подкожна инфузия. Филграстим трябва да се разреди в 20 ml инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане).

Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия и в рамките на 24 часа след костномозъчната инфузия.

След преминаване на надир на броя на неутрофилите, дневната доза филграстим трябва да се титрира спрямо неутрофилния отговор, както следва:

<b>Брой неутрофили</b>	<b>Адаптиране на дозата филграстим</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l за 3 поредни дни	Намаляване до 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден
Впоследствие, ако ANC остава > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l за още 3 последователни дни	Прекъсване на приема на филграстим
Ако ANC намалее до < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l през периода на лечение, дозата филграстим трябва отново да се увеличи в съответствие с горе-описаните стъпки	

За мобилизация на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на периферни кръвни стволови клетки

Препоръчваната доза филграстим, използван самостоятелно за мобилизация на РВРС е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана като продължителна 24-часова подкожна инфузия или като еднократна ежедневна подкожна инжекция в продължение на 5 до 7 последователни дни. За инфузия филграстим се разрежда в 20 ml инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане). График за левкафереза: често 1 или 2 левкаферези, проведени на 5-ия и 6-и ден, са достатъчни. В други случаи са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на филграстим трябва да продължава до провеждането на последната левкафереза.

Препоръчваната доза филграстим за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден, прилагана ежедневно чрез подкожна инжекция от първия ден след приключването на химиотерапията до преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се провежда през периода на покачване на ANC от <0,5 x 10<sup>9</sup>/l до > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. При пациенти, на които не е прилагана екстензивна химиотерапия, често една левкафереза е достатъчна. В други случаи се препоръчва провеждането на допълнителни левкаферези.

За мобилизация на РВРС при здрави донори, преди аlogenна трансплантация на периферни кръвни стволови клетки

За мобилизация на РВРС при здрави донори филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден подкожно в продължение на 4 до 5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на 4 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> клетки/kg от телесното тегло на реципиента.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Вродена неутропения

Препоръчваната начална доза е 1,2 MIU (12 µg)/kg/ден, приложена подкожно, като еднократна доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения

Препоръчваната начална доза е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден, приложена подкожно, като еднократна доза или разделена на няколко апликации.

Адаптиране на дозата

Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато се достигне и може да се поддържа неутрофилен брой, надвишаващ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l. При получаване на клиничния отговор трябва да се установи минималната ефективна доза за поддържане на това ниво. Необходимо е дългосрочното ежедневно приложение за поддържане на адекватен неутрофилен брой. След терапия от една до две седмици началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от клиничния отговор. След това дозировката може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1 до 2 седмици за поддържане на средния брой неутрофили между 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и 10 x 10<sup>9</sup>/l. При пациенти с тежки инфекции може да се обмисли ускорена схема на повишаване на дозата. В клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден. Безопасността на

филграстим при дългосрочно прилагане в дози, надвишаващи 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден при пациенти с SCN, не е установена.

#### При пациенти с HIV инфекция

##### *За обратимост на неутропенията*

Препоръчаната начална доза филграстим е 0,1 MIU (1 µg)/kg/ден, прилагана чрез ежедневна подкожна инжекция с титриране максимум до 0,4 MIU (4 µg)/kg/ден до достигане и поддържане на нормалния брой неутрофили (ANC > 2,02,0 x 10<sup>9</sup>/l). При клинични проучвания тези дози предизвикват отговор при > 90% от пациентите, постигащи обратимост на неутропенията при медиана 2 дни.

При малък брой пациенти (< 10%) за постигане на обратимост на неутропенията са необходими дози до 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден.

##### *За поддържане на нормален брой неутрофили*

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално адаптиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MIU (300 µg)/ден, прилагана чрез подкожна инжекция. В зависимост от ANC на пациента може да се наложи допълнително адаптиране на дозата за поддържане броя на неутрофилите > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l. При клинични проучвания прилагането на 30 MIU (300 µg)/ден в продължение на 1-7 дни на седмица е необходима за поддържането на ANC > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l с медиана на честотата на прилагане 3 дни на седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на ANC > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

Клиничните изпитвания с филграстим обхващат малък брой пациенти в старческа възраст, но специални проучвания не са провеждани. Затова не могат да бъдат дадени специални препоръки относно дозировката.

##### *Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност*

Проучванията на филграстим при пациенти с тежка функционална бъбречна или чернодробна недостатъчност показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. Затова, при тези обстоятелства, не се налага адаптиране на дозата.

##### *Педиатрична употреба при SCN и злокачествени заболявания*

В програмата за проучване на тежка хронична неутропения (SCN), 65% от изследваните пациенти са под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Не съществуват разлики в профила на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца.

Препоръчаните дози при педиатричните пациенти са същите като тези при възрастните, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Специални предупреждения



Филграстим не трябва да се използва за повишаване дозата на цитотоксичната химиотерапия над утвърдените схеми на прилагане (вж. по-долу).

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения (синдром на Kostman) с абнормна цитогенетика (вж. по-долу).

#### Специални предупреждения при пациенти с остра миелоидна левкемия

##### *Злокачествен клетъчен растеж*

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор може да ускори растежа на миелоидните клетки *in vitro*, като сходни въздействия могат да се наблюдават и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността на лечението с филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия не са установени. Затова филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от тази при остра миелоидна левкемия.

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична остра миелоидна левкемия (AML) филграстим трябва да се прилага с повишено внимание.

Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* AML под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t(8;21), t(15;17) и inv(16)].

##### *Други специални предупреждения*

При продължително лечение с филграстим (повече от 6 месеца) може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

След прилагане на G-CSF се съобщават редки нежелани ефекти от страна на белите дробове, по-специално интерстициална пневмония. Пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония са изложени на по-висок риск. Появата на белодробните симптоми като кашлица, повишена температура, диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробни инфилтрати, и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). При тези случаи лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

#### Специални предупреждения при пациенти с ракови заболявания

##### *Левкоцитоза*

При по-малко от 5% от пациентите, получаващи филграстим в дози, надвишаващи 0,3 МПГ/kg/ден (3 µg/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ  $100 \times 10^9/l$ . Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза, обаче, изследването на броя на белите кръвни клетки трябва да се провежда на равни интервали по време на терапията с филграстим. Ако броят левкоцити надхвърли  $50 \times 10^9/l$  след очаквания надир, приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Ако обаче по време на лечението с филграстим за мобилизация на РВРС броят на левкоцитите се увеличи до  $> 70 \times 10^9/l$ , приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена..

##### *Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози*

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия във високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число

сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (вж. Кратка характеристика на продукта за използваните специфични химиотерапевтични средства).

Сама по себе си терапията с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписания режим), пациентът е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовното проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. С особено внимание трябва да се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Използването на мобилизирани с филграстим РВРС показва понижаване на степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

#### *Други специални предупреждения*

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прекурсори. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на неутрофилния брой. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, третирани с екстензивна радиотерапия или химиотерапия или тези с туморни инфилтрати на костния мозък).

Има случаи на реакция на присадката срещу приемника (graft versus host disease - GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 5.1).

Повишената хематопоетична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни позитивни костни находки от образно изследване. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образно изследване на костите..

#### Специални предупреждения при пациенти, подложени на мобилизация на периферните кръвни стволови клетки

##### *Мобилизация*

Не са провеждани проспективни рандомизирани сравнения между двата препоръчвани мобилизационни метода (самостоятелното използване на филграстим или комбинираното му приложение с миелосупресивна химиотерапия) в рамките на една и съща популация пациенти. Степента на вариране между отделните пациенти и между резултатите от лабораторните изследвания на CD34+ клетките означава, че прякото сравняване на различните проучвания е трудно. Това затруднява препоръчването на оптималния метод. При избора на мобилизационен метод трябва да се вземат предвид целите на лечението като цяло за всеки отделен пациент.

##### *Предварителна експозиция на цитотоксични средства*

Възможно е пациентите, предварително подложени на високоекстензивна миелосупресивна терапия, да не показват достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчаната минимална продукция ( $02,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg) или акселерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични агенти показват специфична токсичност към хематопоетичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, предшествващи опитите за прогениторна мобилизация, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или BCNU едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. Препоръчва се планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента при предстояща трансплантация на периферни кръвни стволови клетки. В

тези случаи трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия във високи дози. Ако прирастът е недостатъчен според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

#### *Оценка на продукцията на стволови клетки*

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третирани с филграстим трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на CD34<sup>+</sup> клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и следователно резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34<sup>+</sup> клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след високи дози химиотерапия показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от  $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg се основава на научни съобщения и има като резултат адекватно хематологично преустройство. Продукции, надвишаващи този минимален прираст, корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности – с по-бавно възстановяване.

#### Специални предупреждения при здрави донори, подложени на мобилизация на периферните кръвни стволови клетки

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза при здравите донори и трябва да се прилага само за целите на алогенната стволово-клетъчна трансплантация.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки. С особено внимание трябва да се оценяват хематологичните стойности и данните за инфекциозни заболявания.

Безопасността и ефикасността на филграстим не са оценявани при здрави донори на възраст < 16 години или > 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити <  $100 \times 10^9/l$ ) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от изследваните пациенти. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой <  $50 \times 10^9/l$ , отдадени на левкаферезата.

При необходимост от прилагането на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити <  $100 \times 10^9/l$  преди левкаферезата; най-общо аферезата не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите <  $75 \times 10^9/l$ .

Левкаферезата не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата.

Лечението с филграстим трябва да се преустанови или дозата да се намали, ако броят на левкоцитите нарастне до  $> 70 \times 10^9/l$ .

Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Наблюдавани са преходни цитогенетични модификации след прилагане на G-CSF при здрави донори. Значимостта на тези промени за развитието на злокачествени хематологични заболявания не е известна. Дългосрочно проследяване на донори по отношение на безопасността е в процес на провеждане. Не може да бъде изключен рискът от провокиране на злокачествено миелоидно клониране. Препоръчва се центърът за афереза да извършва системно

регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки в продължение на най-малко 10-години, за да се осигури наблюдение на дългосрочната безопасност.

Чести, но като цяло асимптомни случаи на спленомегалия, и много редки случаи на руптура на слезката са съобщавани при здрави донори и пациенти, подложени на лечение с G-CSF. Някои от случаите на руптура на слезката са били фатални. Затова големината на слезката трябва да се мониторира внимателно (напр. клиничен преглед, ултразвук). Диагнозата руптура на слезката трябва да се обмисли при донори и/или пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка в горната част на рамото.

При нормални донори нежеланите събития от страна на дихателната система (хемофтиза, пулмонална хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) се съобщават много рядко при постмаркетинговия опит. В случай на съмнение за или доказано нежелано събитие от страна на дихателната система, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с филграстим и да се осигури подходяща медицинска грижа.

#### Специални предупреждения при реципиенти на аlogenни PBPC, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между аlogenните PBPC присадки и реципиента се свързват с повишен риск от развитие на остра или хронична GvHD, в сравнение с костномозъчната трансплантация.

#### Специални предупреждения при пациенти с SCN

##### *Кръвна картина*

Броят на тромбоцитите трябва да се мониторира стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е периодично прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения, т.е. броят на тромбоцитите се задържа постоянно  $< 100,000/\text{mm}^3$ .

Стриктно мониториране на клетъчния брой се изисква и поради възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори.

##### *Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром*

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоеични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално и тромбоцитно броене, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с SCN, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с вродена неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка се установяват патологични изменения, в това число монозомия 7. Ако пациенти с SCN развият цитогенетични аномалии, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да бъдат внимателно преценени. Преустановяване на приложението на филграстим е наложително при поява на MDS или левкемия. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с SCN не предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

##### *Други специални предупреждения*

Причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции, трябва да се изключат.

Уголемяването на слезката е пряк резултат от лечението с филграстим. 31% от пациентите в проучванията са с документирана палпаторно установена спленомегалия. Нарастване на обема, измерено рентгенографски, възниква още в ранните етапи на лечението с филграстим и има тенденция към образуване на плато. Установено е дозозависимо забавяне или преустановяване на уголемяването на слезката; при 3% от пациентите се е наложила спленектомия. Големината на слезката трябва да се измерва редовно. Палпацията на корема е достатъчна за определяне на абнормно увеличаване на обема на слезката.

При малък брой пациенти възниква хематурия. Проследяването на това събитие изисква периодично извършване на анализ на урината.

Безопасността и ефикасността при новородени и пациенти с автоимунна неутропения не е установена.

#### Специални предупреждения при пациенти с HIV инфекция

##### *Кръвна картина*

Необходимо е стриктно мониториране на ANC, особено в първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на неутрофилния брой при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва измерване на ANC два пъти на ден, ежедневно. След което измерването на ANC трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MIU (300 µg)/ден филграстим се наблюдават големи флуктуации на индивидуалните ANC. За определяне на най-ниската стойност (надир) на ANC при пациента се препоръчва вземането на кръвните проби се извършва непосредствено преди всяко прилагане на дозата филграстим по схема.

##### *Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти*

Терапията с филграстим не изключва развитието на тромбцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятността от получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът е изложен на повишен риск от развитието на тромбцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

##### *Инфекции и злокачествени състояния, причиняващи миелосупресия*

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси – напр. лимфома. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествени заболявания е необходимо назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечението на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес не са добре проучени

#### Специални предупреждения при сърповидноклетъчна анемия

Кризиса на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, са съобщавани при употреба на филграстим, при лица с това заболяване. Изисква се повишено внимание от страна на лекарите при прилагането на филграстим при пациенти със сърповидноклетъчна анемия само след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

#### Помощни вещества

Filgrastim ratiopharm съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивен цитотоксичен химиотерапевтичен агент, не е категорично доказана. Поради чувствителност на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия прилагането на филграстим не се препоръчва през периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-флуороурацил, показват възможна екзацербация на тежестта на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини не са клинично изпитани.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, съществува вероятност от потенциращ ефект върху филграстим. Няма данни, че такова взаимодействие може да бъде вредно.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на филграстим при бременни жени. Налице са научни съобщения за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени. Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Филграстим не трябва да се употребява по време на бременност, освен при абсолютна необходимост.

Не е известно дали филграстим се екскретира в кърмата. Екскрецията на филграстим в млякото не е проучена при животни. При вземане на решение за продължаване/прекъсване на кърменето или продължаване/прекъсване на лечението с филграстим трябва да се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с филграстим за майката.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Филграстим повлиява слабо или умерено способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентът усеща умора, се препоръчва да шофира или управлява машини с повишено внимание.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Проведени са клинични проучвания, обхващащи 541 раково болни и 188 здрави доброволци, третирани с Filgrastim ratiopharm. Профилът на безопасност на Filgrastim ratiopharm при тези клинични проучвания е в съответствие с този на референтния продукт, прилаган в тези проучвания.

По публикувани данни при лечение с филграстим са наблюдавани следните нежелани реакции и тяхната честота.

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните данни за честота:

Много чести:	$\geq 1/10$
Чести:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести:	$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$
Редки:	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$
Много редки:	$< 1/10\ 000$
с неизвестна честота:	от наличните данни не може да бъде направена оценка

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

### При раково болни

При клинични проучвания най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на филграстим в препоръчаните дози, са лека до умерена мускулно-скелетна болка, възникваща при 10% от пациентите, и тежка мускулно-скелетна болка, възникваща при 3% от пациентите. Обикновено мускулно-скелетната болка се контролира със стандартни аналгетици. По-редките нежелани лекарствени реакции включват микционни нарушения, предимно лека или умерена дизурия.

В рандомизирани, плацебо контролирани клинични изпитвания, прилагането на филграстим не води до повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксичната химиотерапия. Съобщаваните нежелани лекарствени реакции са с еднаква честота при пациенти, третирани с филграстим/химиотерапия и плацебо/химиотерапия, включват гадене и повръщане, алоpecia, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожни обриви, гръдна болка, обща слабост, възпалено гърло, запек и неуточнена болка.

Обратими, дозозависими и обикновено леко до умерено повишение на нивата на лактат дехидрогеназата (LDH), алкалната фосфатаза, пикочната киселина в серума и гама-глутамил трансферазата (GGT) се наблюдават респективно при приблизително 50%, 35%, 25% и 10% от пациентите, лекувани с филграстим в препоръчаната доза.

Съобщавани са единични случаи на обратим спад в артериалното налягане, които не изискват клинично лечение.

Има съобщения за случаи на GvHD и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 5.4).

Съобщавани са единични случаи на съдови нарушения, в това число венооклузивно заболяване и нарушения в обема на течностите при пациенти, подложени на високи дози химиотерапия, с последваща автоложна трансплантация на костен мозък. Причинно-следствената връзка с филграстим не е установена.

При пациенти, лекувани с филграстим, много рядко се съобщава за появата на кожен васкулит. Механизмът на васкулита при пациенти, приемащи филграстим, не е известен.

Съобщавани са единични случаи на проява на синдрома на Sweet (остра фебрилна дерматоза). Тъй като значителен процент от тези пациенти страдат от левкемия (състояние, за което е известно, че е свързано със синдрома на Sweet), причинно-следствената връзка с филграстим не е установена.

В отделни случаи е наблюдавано обостряне на ревматоидния артрит.

Има съобщения за псевдоподагра при пациенти с рак, лекувани с филграстим.

Редки нежелани лекарствени реакции от страна на белите дробове, в това число пневмония, белодробен едем и белодробни инфилтрати, са съобщавани в някои случаи, завършващи с дихателна недостатъчност или респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS), които могат да доведат до фатален изход (вж. раздел 4.4).

Алергични реакции: реакции от алергичен тип, включително анафилаксия, кожен обрив, уртикария, ангиоедема, диспнея и хипотония, възникващи при първоначалното или последващо лечение, са съобщавани при пациенти, приемащи филграстим. Като цяло, съобщенията зачестяват след интравенозно приложение. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде трайно преустановено.

Съобщават се изолирани случаи на кризи на сърповидноклетъчна анемия при пациенти с това заболяване (вж. точка 4.4).

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Много чести	Повишена алкална фосфатаза, повишена LDH, повишена пикочна киселина
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Главоболие
<i>Съдови нарушения</i>	Редки	Съдови нарушения
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	Кашлица, възпалено гърло
	Много редки	Белодробни инфилтрати
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Много чести	Гадене/Повръщане
	Чести	Запек, анорексия, диария, мукозит
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	Много чести	Повишена GGT
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	Алоpecia, кожен обрив
	Много редки	Синдром на Sweet, кожен васкулит
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Много чести	Гръдна болка, мускулно-скелетна болка
	Много редки	Обостряне на ревматоиден артрит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Много редки	Микционни нарушения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Умора, обща слабост
	Нечести	Неустановена болка
	Много редки	Алергична реакция

При мобилизация на периферни кръвни стволови клетки при здрави донори

Най-често съобщаваната нежелана реакция е лека до умерена преходна мускулно-скелетна болка. При 41% от донорите е наблюдавана левкоцитоза ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ), а при 35% от донорите е наблюдавана преходна тромбоцитопения (тромбоцити  $< 100 \times 10^9/l$ ) след прилагане на филграстим и левкаферезата.

При здрави донори, приемащи филграстим, се съобщава за обратимо, незначително увеличение в нивата на алкалната фосфатаза, LDH, SGOT (серумна глутамат-оксалацетат трансминаза) и пикочна киселина, без клинични последици.

Много рядко се наблюдава обостряне на симптомите на ревматоиден артрит.

Много рядко се съобщават симптоми, предполагащи тежки алергични реакции.

В проучвания върху донори на РВРС се съобщава за главоболие, предполагаемо свързано с приема на филграстим.

Чести, но най-общо асимптоматични случаи на спленомегалия, както и много редки случаи на руптура на слезката се съобщават при здрави донори и пациенти след прилагане на G-CSF (вж. точка 4.4).

При нормални донори при постмаркетинговия опит има съобщения за нежелани събития от страна на дихателната система (хемофтиза, пулмонална хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) (вж. точка 4.4).



Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Нарушения на слезката
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишена алкална фосфатаза, повишена LDH
	Нечести	Повишена SGOT, хиперурицемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Нечести	Обостряне на ревматоиден артрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Тежка алергична реакция

#### При пациенти с SCN

Съобщавани са нежелани реакции, свързани с лечението с филграстим, при пациенти с тежка хронична неутропения (SCN), като в някои случаи честотата показва тенденция за намаляване с времето.

Най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на филграстим, са болка в костите и обща мускулно-скелетна болка.

Други нежелани реакции включват уголемяване на слезката, в малък брой случаи прогресиращо, и тромбоцитопения. Обикновено при по-малко от 10% от пациентите се съобщава за главоболие и диария скоро след започване на лечението с филграстим. Съобщавани са и анемия и кръвотечение от носа.

Наблюдавани са обратими, клинично асимптоматични увеличения в серумните нива на пикочната киселина, лактат дехидрогеназата и алкалната фосфатаза. Наблюдавани са и преходни, умерени понижения в нивата на кръвната захар след хранене.

Нежелани реакции, вероятно свързани с лечението с филграстим и обикновено възникващи при < 2% от SCN пациентите, са ефекти на мястото на инжектиране, главоболие, хепатомегалия, артралгия, алоpecia, остеопороза и обрив.

При дългосрочна употреба при 2% от SCN пациентите се съобщава за кожен васкулит. Наблюдавани са много малко случаи на протеинурия.

<b>Системо-органна класификация</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Много чести	Анемия, спленомегалия
	Чести	Тромбоцитопения
	Нечести	Нарушения на слезката
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Много чести	Понижено ниво на глюкозата, повишена алкална фосфатаза, повишена LDH, хиперурикемия
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Главоболие
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Много чести	Кървотечение от носа
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	Чести	Диария
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	Чести	Хепатомегалия
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	Алоpecia, кожен васкулит, болка в мястото на инжектиране, обрив
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Остеопороза
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Нечести	Хематурия, протеинурия

#### При пациенти с HIV

При клинични проучвания единствените нежелани реакции, системно считани за свързани с прилагането на филграстим, са мускулно-скелетна болка, лека до умерена болка в костите и миалгия. Честотата на тези събития е сходна със съобщаваната при раково болни пациенти.

При < 3% от пациентите се съобщава за уголемяване на слезката, свързано с прилагането на филграстим. При всички случаи физикалното изследване установява леко до умерено уголемяване, а клинично развитие е доброкачествено; няма пациенти с диагноза хиперспленизъм и такива, подложени на спленектомия. Тъй като уголемяването на слезката е обичайна находка при пациентите с HIV инфекция и присъства в различна степен при повечето пациенти със СПИН, връзката му с лечението с филграстим остава недоказана.

<b>Системо-органна класификация</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>
<i>Нарушения на кръвната и лимфна системи</i>	Чести	Нарушения на слезката
<i>Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения</i>	Много чести	Мускулно-скелетна болка

#### **4.9 Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране.

Преустановяването на терапията с филграстим обикновено води до 50% намаляване на броя на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Колониостимулиращи фактори, АТС код: L03AA02

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Filgrastim ratiopharm, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с SCN филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили, в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчаните дози. Изследванията на хемотропичната и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането с филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните стволови клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно Европейско проучване, оценяващо употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва повишаване на риска за GvHD, свързана с лечението смъртност (СЛС) и смъртност при прилагане на G-CSF. При едно отделно ретроспективно международно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии не е бил установен ефект по отношение на риска за GvHD, СЛС и смъртността. Метаанализ на проучванията за алогенна трансплантация, включващ резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и едно проучване случай-контрола, не установява ефект по отношение на риска за остра GvHD, хронична GvHD или ранна свързана с лечението смъртност.

<b>Относителен риск (95% ДИ) за GvHD и СЛС след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация</b>					
Публикация	Период на проучването	N	Остра GvHD степен II-IV	Хронична GvHD	СЛС
Метаанализ (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
<sup>a</sup> Анализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация през този период; при някои проучвания е използван GM-CSF (гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор)					
<sup>b</sup> Анализът обхваща пациенти, получаващи костномозъчна трансплантация през този период					

Преди алогенна РВРС трансплантация, употребата на филграстим за мобилизация на РВРС при здрави донори позволява събиране на  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg от телесното тегло на реципиента, при повечето донори след две левкаферези. Здравите донори получават доза от 10 µg/kg/ден, прилагана подкожно в продължение на 4 до 5 последователни дни.

Прилагането на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво нарастване на абсолютния брой неутрофили в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с НУ инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планирания режим на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите, третирани с филграстим, показват ускорена HIV репликация.

Както при другите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

Ефикасността и безопасността на Filgrastim ratiopharm са оценявани в рандомизирани, контролирани проучвания фаза III върху рак на гърдата, белодробен рак и неходжкинов лимфом. По отношение на продължителността на тежката неутропения и честотата на фебрилната неутропения не са установени релевантни разлики между Filgrastim ratiopharm и референтния продукт.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Рандомизирани, единично-слепи, кръстосани проучвания с прилагане на еднократна доза върху 196 здрави доброволци показват, че фармакокинетичният профил на Filgrastim ratiopharm е сравним с този на референтния продукт след подкожно и интравенозно приложение.

Установено е, че както при венозно, така и при подкожно приложение клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи ред. Елиминационният полуживот на филграстим в серума е около 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия на филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарството и показва сравним полуживот. Съществува положителна линейна корелация между дозата, прилагана интравенозно или подкожно, и серумната концентрация на филграстим. След подкожно приложение на препоръчаните дози серумните концентрации имат стойности над 10

ng/ml в продължение на 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

При раково болни фармакокинетичният профил на Filgrastim ratiopharm е сравним с този на референтния продукт след еднократно и многократно подкожно приложение.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и локален толеранс.

Предклиничните данни, на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за токсичност при многократно прилагане, разкриват очакваните фармакологични ефекти, в това число увеличаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна хематопоеза и уголемяване на слезката.

Не е наблюдавано въздействие върху фертилитета на мъжки и женски плъхове или върху бременността при плъхове. От проучванията при плъхове и зайци няма данни, че филграстим е тератогенен. При зайците се наблюдава по-голяма честота на загуба на фетуса, но малформации не са наблюдавани.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ледена оцетна киселина  
Натриев хидроксид  
Сорбитол (E420)  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Filgrastim ratiopharm не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Разреденият филграстим може да полепне по стъклото и пластмасовите материали, ако не е разреден по начина, указан в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване е доказана за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8°C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

### 6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана.

Опаковки, съдържащи 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки с 0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор или съставни опаковки, съдържащи 10 (2 опаковки с по 5 броя) предварително напълнени спринцовки с 0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При необходимост Filgrastim ratiopharm може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%).

Разреждането до крайна концентрация под 0,2 MIU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml.

Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MIU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20%) разтвор на човешки албумин.

Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) Filgrastim ratiopharm е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Filgrastim ratiopharm не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Filgrastim ratiopharm са предназначени за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури не повлиява отрицателно стабилността на Filgrastim ratiopharm.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Германия  
info@ratiopharm.de

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/449/005  
EU/1/08/449/006  
EU/1/08/449/007  
EU/1/08/449/008

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

SICOR Biotech UAB  
Molėtų pl. 5  
LT-08409 Vilnius  
Латвия

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

Merkle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
DE-89079 Ulm  
Германия

**Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

*Система за лекарствена безопасност*

ПРУ трябва да осигури съществуването и функционирането на система за лекарствена безопасност, както е описано във версия 2.1, представена в Модул 1.8.1. от Заявлението за разрешаване за употреба, преди продуктът да бъде пуснат на пазара и докато продуктът е в употреба.

*План за управление на риска*

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности по отношение на лекарствената безопасност, описани подробно в Плана за лекарствена безопасност, съгласно версия 5 от Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. от Заявлението за разрешаване за употреба, както и във всички следващи актуализации на ПУР, съгласувани с Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба.

В съответствие с указанията на Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба за Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- Когато се получи нова информация, която би могла да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска.
- В рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (по отношение на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).
- При поискване от ЕМЕА.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 микрограм/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен или инфузионен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml

5 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml

10 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение.

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След разреждане да се използва в рамките на 24 часа.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Германия  
info@ratiopharm.de

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/449/001 1 предварително напълнена спринцовка  
EU/1/08/449/002 5 предварително напълнени спринцовки  
EU/1/08/449/004 10 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 микрограм/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен или инфузионен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml

5 предварително напълнени спринцовки от 0,8 ml

10 предварително напълнени спринцовки от 0,8 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение.

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След разреждане да се използва в рамките на 24 часа.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Германия  
info@ratiopharm.de

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/449/005 1 предварително напълнени спринцовка  
EU/1/08/449/006 5 предварително напълнени спринцовки  
EU/1/08/449/008 10 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml



## **ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Обозначение върху външната обвивка на съставните опаковки, обвити в прозрачно фолио - включително "Blue Box"

### **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

### **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

### **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

### **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен или инфузионен разтвор

10 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml

Съставна опаковка, съдържаща 2 опаковки по 5 предварително напълнени спринцовки.

### **5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение.

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

### **6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### **7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Германия  
info@ratiopharm.de

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/449/003 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Обозначение върху външната обвивка на съставните опаковки, обвити в прозрачно фолио - включително "Blue Box"

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 микрограм/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен или инфузионен разтвор

10 предварително напълнени спринцовки с 0,8 ml

Съставна опаковка, съдържаща 2 опаковки по 5 предварително напълнени спринцовки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение.

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Германия  
info@ratiopharm.de

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/449/007 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

Съставна опаковка - без "Blue Box"

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 микрограм/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен или инфузионен разтвор

5 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml

Съставна опаковка, съдържаща 2 опаковки по 5 предварително напълнени спринцовки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение.

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Германия  
info@ratiopharm.de

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/449/003 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

Съставна опаковка - без "Blue Box"

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 микрограм/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен или инфузионен разтвор

5 предварително напълнени спринцовки с 0,8 ml

Съставна опаковка, съдържаща 2 опаковки по 5 предварително напълнени спринцовки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение.

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Германия  
info@ratiopharm.de

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/449/007 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

s.c.

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ В ТЕГЛО, В ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

s.c.

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,8 ml

**6. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

**Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор**  
**Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор**

Филграстим (Filgrastim)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Filgrastim ratiopharm и за какво се използва
2. Преди да използвате Filgrastim ratiopharm
3. Как да използвате Filgrastim ratiopharm
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Filgrastim ratiopharm
6. Допълнителна информация

### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА FILGRASTIM RATIOPHARM И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

#### **Какво представлява Filgrastim ratiopharm**

Filgrastim ratiopharm съдържа активното вещество филграстим. Филграстим представлява белтък, произведен чрез биотехнология в бактерии, наречени *Escherichia coli*. Той принадлежи към група белтъци, наричани цитокини, и е много подобен на естествения белтък гранулоцит-колониостимулиращ фактор, произвеждан във Вашия организъм. Филграстим стимулира костния мозък (тъканта, в която се образуват новите кръвни клетки) да произвежда повече кръвни клетки, особено определени видове бели кръвни клетки. Белите кръвни клетки са важни, защото помагат на организма Ви да превъзмогне инфекцията.

#### **За какво се използва Filgrastim ratiopharm**

Вашият лекар Ви е дал Filgrastim ratiopharm, за да подпомогне Вашия организъм да произвежда повече бели кръвни клетки. Вашият лекар ще Ви обясни защо е необходимо да бъдете лекувани с Filgrastim ratiopharm. Filgrastim ratiopharm е полезен при следните болестни състояния:

- химиотерапия,
- костномозъчна трансплантация,
- тежка хронична неутропения,
- неутропения при пациенти с HIV инфекция,
- мобилизация на периферни кръвни стволови клетки.

### **2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ FILGRASTIM RATIOPHARM**

#### **Не използвайте Filgrastim ratiopharm**

- ако сте алергични (свързчувствителни) към филграстим или към някоя от останалите съставки на Filgrastim ratiopharm.

**Обърнете специално внимание при употребата на Filgrastim ratiopharm**

- ако имате кашлица, повишена температура или затруднено дишане. Те могат да бъдат резултат от белодробно заболяване (вижте раздел 4 “ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ”).
- ако имате сърповидноклетъчна анемия; или
- ако получите болка в горната лява част на корема или болка в горната част на рамото. Тя може да бъде резултат от нарушение на слезката (вижте раздел 4 “ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ”).

Докато се лекувате с Filgrastim ratiopharm, е необходимо редовно провеждане на кръвни изследвания, на броя на неутрофилите и другите бели кръвни клетки в кръвта Ви. Това ще покаже на Вашия лекар доколко благоприятно протича Вашето лечение и дали то трябва да бъде продължено.

### **Прием на други лекарства**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

### **Бременност и кърмене**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Filgrastim ratiopharm не е изпитван при бременни жени. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако сте бременна, мислите, че сте бременна или планирате бременност, тъй като Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате това лекарство.

Не е известно дали филграстим преминава в кърма. Ето защо Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате това лекарство, ако кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, ако усещате умора.

### **Важна информация относно някои от съставките на Filgrastim ratiopharm**

Това лекарство съдържа сорбитол (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемате това лекарство.

## **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ FILGRASTIM RATIOPHARM**

Винаги приемайте Filgrastim ratiopharm точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Обичайната доза е...**

Необходимото Ви количество Filgrastim ratiopharm зависи от заболяването, за което се лекувате с Filgrastim ratiopharm, и от телесното Ви тегло. Вашият лекар ще Ви каже кога трябва да спрете да приемате Filgrastim ratiopharm. Напълно нормално е провеждането на няколко курса на лечение с Filgrastim ratiopharm.

### Filgrastim ratiopharm и химиотерапия

Обичайната ежедневна доза е 0,5 милиона международни единици (MIU) на килограм телесно тегло. Например, ако тежите 60 kg, Вашата ежедневна доза ще бъде 30 милиона международни единици (MIU). Продължителността на лечението Ви обикновено е около 14 дни. При някои видове заболявания обаче се налага по-продължително лечение за около един месец.

### Filgrastim ratiopharm и костномозъчна трансплантация

Обичайната начална доза е 1 милион международни единици (MIU) на килограм телесно тегло, прилагана ежедневно. Например, ако тежите 60 kg, Вашата ежедневна доза ще бъде 60 милиона международни единици (MIU). По принцип първата доза Filgrastim ratiopharm ще Ви бъде приложена приблизително 24 часа след химиотерапията, но не по-късно от 24 часа след извършването на костномозъчната трансфузия. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви

ежедневно, за да проследява доколко благоприятно протича Вашето лечение и да определи оптималната за Вас доза. Лечението ще бъде преустановено, когато белите кръвни клетки в кръвта Ви достигнат определен брой.

#### Filgrastim ratiopharm и тежка хронична неутропения

Обичайната начална доза е между 0,5 милиона и 1,2 милиона международни единици (MIU) на килограм телесно тегло, прилагана ежедневно. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви ежедневно, за да проследява доколко благоприятно протича Вашето лечение и да определи оптималната за Вас доза. Неутропенията изисква продължително лечение с Filgrastim ratiopharm.

#### Filgrastim ratiopharm и неутропения при пациенти с HIV инфекция

Обичайната начална доза е между 0,1 и 0,4 милиона международни единици (MIU) на килограм телесно тегло, прилагана ежедневно. Вашият лекар ще изследва кръвта ви периодично, за да проследява доколко благоприятно протича Вашето лечение. Когато броят на белите кръвни клетки в кръвта Ви се възстанови до нормата, честотата на прилагане може да бъде намалена до по-малко от веднъж дневно. Вашият лекар ще продължи да изследва кръвта Ви периодично и ще препоръча оптималната за Вас доза. Поддържането на нормален брой бели кръвни клетки в кръвта Ви може да изисква продължително лечение с Filgrastim ratiopharm.

#### Filgrastim ratiopharm и мобилизация на периферни кръвни стволови клетки

Ако дарявате стволови клетки на самия себе си, обичайната доза е 0,5 милиона до 1 милион международни единици (MIU) на килограм телесно тегло ежедневно. Лечението с Filgrastim ratiopharm ще продължи до 2 седмици, а при изключителни случаи и по-дълго. Вашият лекар ще проследява кръвта Ви, за да определи най-подходящото време за събирането на стволовите клетки.

Ако дарявате стволови клетки на друг човек, обичайната доза е 1 милион международни единици (MIU) на килограм телесно тегло ежедневно. Лечението с Filgrastim ratiopharm ще продължи от 4 до 5 дни.

#### **Начин на приложение**

Това лекарство се прилага чрез инжекция – чрез интравенозно вливане (капково) или в тъканта непосредствено под кожата Ви. Последното е познато като подкожно (SC) инжектиране. Ако приемате това лекарство чрез подкожно инжектиране, Вашият лекар може да предложи обучението Ви в самостоятелно поставяне на инжекцията. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да правите това. Не се опитвайте да си поставяте инжекции сами, ако не сте обучен. Част от необходимата Ви информация е поместена в края на тази листовка, но правилното лечение на заболяването Ви изисква тясно и постоянно сътрудничество с Вашия лекар.

Всяка предварително напълнена спринцовка е само за еднократна употреба.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Filgrastim ratiopharm**

Ако сте приели повече от необходимата доза Filgrastim ratiopharm, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт възможно най-бързо.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Filgrastim ratiopharm**

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата инжекция.

#### **Ако сте спрели приема на Filgrastim ratiopharm**

Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да преустановите приема на Filgrastim ratiopharm.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с приложението на този продукт, моля свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, Filgrastim ratiopharm може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите лекарствени реакции се оценяват както следва:

Много чести	приповече от 1 на 10 човека
Чести	при повечето от 1 на 100 човека и по-малко от 1 на 10 човека
Нечести	при повече от 1 на 1000 човека и по-малко от 1 на 100 човека
Редки	при повече от 1 на 10 000 човека и по-малко от 1 на 1000 човека
Много редки	при по-малко от 1 на 10 000 човека
С неизвестна честота	от наличните данни не може да бъде направена оценка

Има съобщения за реакции от алергичен тип към филграстим, включително кожен обрив, повдигнати участъци от кожата със сърбеж и анафилаксия (слабост, рязко спадане на кръвното налягане, задух и оток на лицето). Ако смятате, че имате реакция от този тип, спрете инжектирането на Filgrastim ratiopharm и потърсете незабавно медицинска помощ.

Съобщавани са случаи на уголемяване на слезка и много редки случаи на спукване на слезката. Някои случаи на спукване на слезката са фатални.

Важно е да се свържете **незабавно** с Вашия **лекар**, ако получите **болка в лявата горна част на корема или болка в лявото рамо**, тъй като те могат да са свързани с проблем със слезката Ви.

Много е важно също да съобщите на Вашия лекар, ако смятате, че може да имате инфекция. Съществуват много начини да се прояви инфекцията. Трябва да следите за повишаване на температура над 37,8 °C, втрисане или други признаци на инфекция като обрив, възпалено гърло, диария, болки в ушите, затруднено или болезнено дишане или проблеми като кашлица или хриптене. Тези симптоми могат да бъдат признаци на сериозни нежелани лекарствени реакции от страна на белите дробове, като пневмония и респираторен дистрес синдром при възрастни, и могат да бъдат фатални. Ако имате повишена температура или някой от описаните симптоми, свържете се веднага с Вашия лекар и идете в болница.

Ако имате сърповидноклетъчна болест, непременно съобщете на Вашия лекар, преди да започнете приема на Filgrastim ratiopharm. Наблюдавани са кризи на сърповидноклетъчна болест при пациенти, на които е даван филграстим.

Като много честа нежелана реакция филграстим може да причини болка в костите или мускулите. Попитайте Вашия лекар кое лекарство можете да вземете за облекчаване.

Може да получите следните нежелани лекарствени реакции:

- намаляване на броя на червените кръвни клетки, което се изразява в побледняване на кожата и причинява слабост или чувство на задух; намаляване на броя на тромбоцитите, което увеличава риска от кървене или образуване на синини; нарастване на броя на белите кръвни клетки
- отхвърляне на трансплантирания костен мозък (с неизвестна честота)
- повишени нива на някои ензими в черния дроб и кръвта; високи нива на пикочната киселина в кръвта; ниски нива на кръвната захар
- главоболие
- преходно понижаване на кръвното налягане, съдови нарушения (които могат да предизвикат болка, зачервяване и оток на крайниците)
- кръвотечение от носа, кашлица, възпалено гърло
- кашлица, повишена температура, затруднено дишане или кръвохрак (с неизвестна честота)
- неразположение, повръщане, запек, диария, загуба на апетит, мукозит (болезнено възпаление и разявяване на лигавицата на храносмилателните пътища)

- болки или затруднения при уриниране (много редки), кръв в урината, белтък в урината
- уголемен черен дроб
- възпаление на кръвоносните съдове, често придружено от кожен обрив, (много рядко); поява на синкаво-виолетови, болезнени подутини по крайниците (понякога върху лицето и шията), придружени от втрисане (синдром на Sweet, много рядко); косопад; болка в мястото на инжектиране; обрив
- болка в ставите; гръдна болка; влошаване на ревматични заболявания; загуба на калций от костите; болка и оток ставите, подобно на подагра (с неизвестна честота)
- умора, обща слабост, неуточнена болка.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## 5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ FILGRASTIM RATIOPHARM

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Filgrastim ratiopharm след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и предварително напълнената спринцовка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2 °C – 8 °C).

Не използвайте Filgrastim ratiopharm, ако забележите, че е мътен или има видими частици.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Filgrastim ratiopharm

- Активното вещество е филграстим. Всеки ml от разтвора за инжектиране или инфузия съдържа 60 милиона международни единици [MIU] (600 микрограма) филграстим. Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml разтвор. Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml разтвор.
- Другите съставки са: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инжекции.

Подробна информация за съставката сорбитол (вид захар) ще намерите в раздел 2, подзаглавие "Важна информация относно някои от съставките на Filgrastim ratiopharm".

### Как изглежда Filgrastim ratiopharm и какво съдържа опаковката

Filgrastim ratiopharm е инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка. Filgrastim ratiopharm е бистра и безцветна течност. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml или 0,8 ml разтвор.

Filgrastim ratiopharm се предлага в опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки или съставни опаковки по 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба**  
ratiopharm GmbH



Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Германия  
info@ratiopharm.de

**Производител**  
Merckle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Германия

#### **Допълнителна информация**

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
ratiopharm Belgium S.A.  
Tél/Tel: +32 2 761 10 11

**България**  
ratiopharm GmbH, Германия  
Тел: +49 731 402 02

**Česká republika**  
ratiopharm CZ s.r.o.  
Tel: +420 2 510 21 122

**Danmark**  
ratiopharm A/S  
Tlf: +45 45 46 06 60

**Deutschland**  
ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**  
ratiopharm Eesti büroo  
Tel: +372 6838 006

**Ελλάδα**  
ratiopharm GmbH, Γερμανία  
Τηλ: +49 731 402 02

**España**  
ratiopharm España, S.A.  
Division ratiopharm direct  
Tel: +34 91 567 29 70

**France**  
Laboratoire ratiopharm S.A.  
Tél: +33 1 42 07 97 04

**Ireland**  
ratiopharm UK Ltd, United Kingdom  
Tel: +44 239 238 6330

**Ísland**  
ratiopharm GmbH, Þýskaland

**Luxembourg/Luxemburg**  
ratiopharm S.A. Luxembourg  
Tél/Tel: +35 2 40 37 27

**Magyarország**  
ratiopharm Hungária Kft.  
Tel: +36 1 273 2730

**Malta**  
ratiopharm GmbH, Il Ġermanja  
Tel: +49 731 402 02

**Nederland**  
ratiopharm Nederland bv  
Tel: +31 75 653 00 00

**Norge**  
ratiopharm AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 007

**Polska**  
ratiopharm Polska Sp.z.o.o  
Tel: +48 22 335 39 20

**Portugal**  
ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos  
farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 424 80 00

**România**  
ratiopharm GmbH, Germania  
Tel: +49 731 402 02

**Slovenija**  
ratiopharm GmbH, Nemčija  
Tel: +49 731 402 02

**Slovenská republika**  
ratiopharm Slovensko s.r.o.

Simi: +49 731 402 02

Tel: +421 2 57 200 300

#### **Italia**

ratiopharm Italia s.r.l.  
Division ratiopharm direct  
Tel: +39 02 28 87 71

#### **Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

#### **Κύπρος**

ratiopharm GmbH, Γερμανία  
Τηλ: +49 731 402 02

#### **Sverige**

ratiopharm AB  
Tel: +46 42 37 0740

#### **Latvija**

ratiopharm Latvijas pārstāvniecība  
Tel: +371 67499110

#### **United Kingdom**

ratiopharm UK Ltd  
Tel: +44 239 238 6330

#### **Lietuva**

ratiopharm atstovas Lietuvoje  
Tel: + 370 5 212 3295

Дата на последно одобрение на листовката {MM /ГГГГ}

## **ИНСТРУКЦИИ ЗА САМОСТОЯТЕЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ**

Този раздел съдържа информация относно това, как самата си направите инжекция Filgrastim ratiopharm. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Важно е също така да изхвърляте спринцовката в непробиваем контейнер. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля-поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

### **Как да поставя сам инжекцията си Filgrastim ratiopharm?**

Трябва да поставите инжекцията си в тъканта точно под кожата. Това е известно като подкожна инжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

### **Това, от което се нуждаете**

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Filgrastim ratiopharm;
- тампони, напоени с алкохол или нещо подобно;
- непробиваем контейнер (пластмасов контейнер, осигурен от болницата или аптеката) за безопасно изхвърляне на употребената спринцовка.

### **Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Filgrastim ratiopharm?**

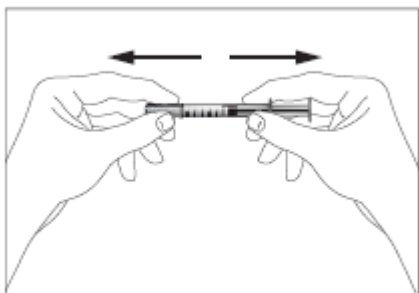
1. Поставяйте инжекцията си приблизително по едно и също време всеки ден.
2. Извадете Вашата предварително напълнена спринцовка Filgrastim ratiopharm от хладилника.
3. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец.
4. Проверете външния вид на Filgrastim ratiopharm. Трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.
5. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко минути. Не загрявайте Filgrastim ratiopharm по никакъв друг начин (например в микровълнова печка или в гореща вода).

6. **Не отстранявайте** предпазителя на спринцовката, докато не сте готови за поставянето на инжекцията.
7. **Измийте старателно ръцете си.**
8. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Filgrastim ratiopharm, напоените със спирт тампони и непробиваемия контейнер).

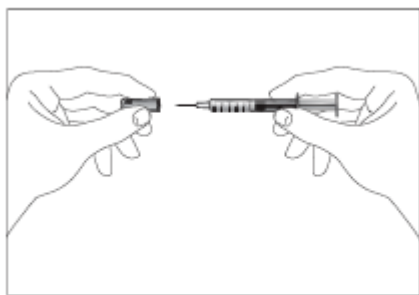
### Как да подготвя своята Рациограстим инжекция?

Преди да си инжектирате Filgrastim ratiopharm, трябва да направите следното:

1. Хванете тялото на спринцовката и внимателно махнете предпазителя на иглата без въртене. Издърпайте направо, както е показано на фигури 1 и 2. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.



1



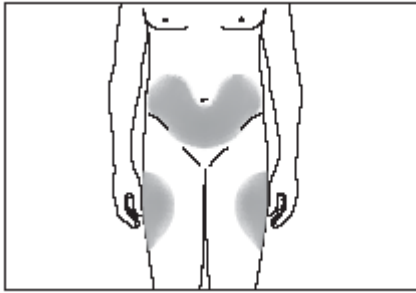
2

2. Възможно е да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. В такъв случай внимателно потупайте спринцовката с пръсти, докато въздушните мехурчета изплуват в горната ѝ част. При изправена нагоре спринцовка отстранете цялото количество въздух чрез натискане на буталото нагоре.
3. Върху резервоара на спринцовката има скала. Натиснете буталото до цифрата (ml), която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза Filgrastim ratiopharm.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Filgrastim ratiopharm в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

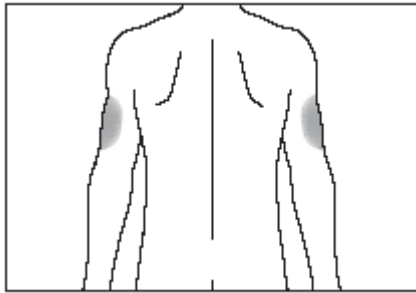
### Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

- горната част на бедрата; и
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3).



3



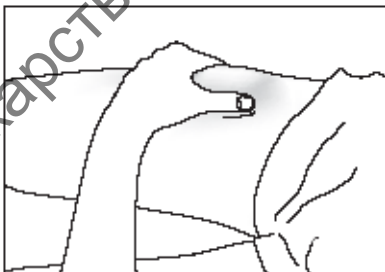
4

Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

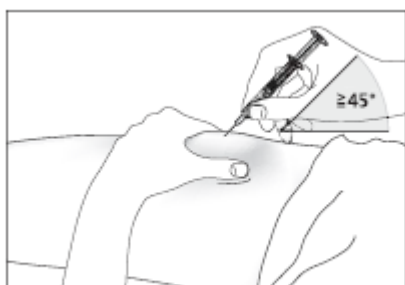
Добре е да променяте мястото на инжектиране всекидневно, за да избегнете риска от болестност в мястото на инжектиране.

#### Как да си поставя инжекцията?

1. Дезинфектирайте кожата си с напоен със спирт тампон и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вж. фигура 5).
2. Въведете иглата изцяло в кожата, така както Ви е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
3. Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте проболи кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
4. Инжектирайте течността бавно и равномерно, като задържате през цялото време кожната гънка.
5. Инжектирайте не повече от дозата, предписана Ви от лекаря.
6. След инжектирането на течността отстранете иглата и отпуснете кожата си.
7. Използвайте една спринцовка само за една инжекция. Не използвайте отново останал в спринцовката Filgrastim ratiopharm.



5



6

### Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинска сестра за помощ и съвет.

### Изхвърляне на употребените спринцовки

- Не поставяйте обратно предпазителя върху използваните игли.
- Изхвърляйте използваните спринцовки в непробиваем контейнер и го съхранявайте на място, недостъпно за деца.
- Изхвърлете пълния непробиваем контейнер, следвайки инструкциите на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Никога не поставяйте използваните спринцовки във Вашето кошче за битови отпадъци.

### СЛЕДНАТА ИНФОРМАЦИЯ Е ПРЕДНАЗНАЧЕНА САМО ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ

Filgrastim ratiopharm не съдържа никакви консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Filgrastim ratiopharm са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури не повлиява отрицателно стабилността на Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу.

Разреденият филграстим полепва по стъклото и пластмасовите материали, ако не е разреден по начина, указан по-долу.

При необходимост Filgrastim ratiopharm може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). Разреждането до крайна концентрация под 0,2 MIU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства. Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MIU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20%) разтвор на човешки албумин. Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) Filgrastim ratiopharm е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване е доказана за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно,

периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8°C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба