

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filgrastim ratiopharm 30 mln j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (600µg) filgrastymu.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j.m. (300 µg) filgrastymu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Filgrastym (rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów) jest wytwarzany przez szczep K802 bakterii *Escherichia coli* techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza: Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

Filgrastim ratiopharm jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Szczególne wymagania

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

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę. Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii. Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30 minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu w roztworze glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6).

W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że infuzja dożylna może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania preparatu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 23 mln j.m. (230 µg)/m² pc./dobę (4,0 do 8,4 µg/kg mc./dobę) podawaną podskórnie.

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

U pacjentów otrzymujących chemioterapię, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przejściowe zwiększenie ilości neutrofilów. Jednak, aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów nie jest zalecane.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w 30 minutowej lub 24-godzinnej infuzji dożylniej bądź 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w ciągłej 24-godzinnej infuzji podskórnej. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6).

Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii oraz w ciągu 24 godzin od infuzji szpiku kostnego.

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

Liczba neutrofilów	Dostosowanie dawki filgrastymu
> 1,0 x 10 ⁹ /l przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć dawkę do 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 ⁹ /l przez następne 3 dni z rzędu	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 ⁹ /l w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

Mobilizacja PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii wynosi 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w 24-godzinnej ciągłej infuzji podskórnej lub pojedynczym codziennym wstrzyknięciu podskórnym przez 5-7 kolejnych dni. W przypadku infuzji, filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6). Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w dniu 5 i 6 są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i jej normalizacji. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC wzrośnie z $< 0,5 \times 10^9/l$ do $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem komórek progenitorowych krwi obwodowej

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, filgrastym należy podawać podskórnie w dawce 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę należy rozpocząć w dniu 5 i kontynuować do dnia 6, jeśli jest to konieczne, tak, by możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Neutropenia wrodzona

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j.m. (12 µg)/kg mc./dobę podskórnie, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę podskórnie, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki

Filgrastym należy podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym $1,5 \times 10^9/l$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego efektu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest przewlekłe codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak by przeciętna liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki 2,4 mln j.m. (24 µg)/kg mc./dobę. Bezpieczeństwo przewlekłego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 2,4 mln j.m. (24 µg)/kg mc./dobę u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

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

U niewielkiej liczby pacjentów (<10%) dla odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę.

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j.m. (300 µg)/dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Może zajść konieczność dalszego dostosowania dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości $2,0 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j.m. (300 µg)/dobę przez 1-7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej $2,0 \times 10^9/l$, a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC $> 2,0 \times 10^9/l$ może zajść konieczność długoterminowego podawania leku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

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

Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania (patrz poniżej).

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią (zespołem Kostmana) z zaburzeniami cytogenetycznymi (patrz niżej).

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

Wzrost komórek nowotworowych

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro*. Podobny efekt może wystąpić *in vitro* w stosunku do niektórych komórek pozaszpikowych.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się podawania filgrastymu w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Biorąc pod uwagę ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u pacjentów z wtórną AML, podawanie filgrastymu wymaga zachowania ostrożności.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u pacjentów w wieku < 55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17), i inv(16)] nie zostały ustalone.

Inne szczególne środki ostrożności

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane monitorowanie gęstości kości.

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j.m./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) obserwowano ilość białych krwinek wynoszącą $100 \times 10^9/l$ lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $50 \times 10^9/l$ po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, preparat należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $>70 \times 10^9/l$.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym na serce, płuca, układ nerwowy i skórę (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Z uwagi na możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) pacjent może podlegać zwiększonemu ryzyku wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne monitorowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego środkami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką trombocytopenię.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Inne szczególne środki ostrożności

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

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

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

Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja

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

Wczesniejsze leczenie preparatami cytotoksycznymi

Pacjenci, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji komórek PBPC, pozwalającej na uzyskanie zalecanego minimalnego uzysku komórek ($2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc.) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

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

Ocena uzysku komórek progenitorowych

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

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

Zalecenie minimalnego uzysku $2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie komórek w ilości większej niż to minimum wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a w ilości mniejszej – z wolniejszą regeneracją.

Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

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

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

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

U 35% analizowanych pacjentów obserwowano przejściową trombocytopenię (płytki krwi < $100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła mniej niż $50 \times 10^9/l$, co przypisywano zabiegowi leukaferazy.

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

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe lub u osób ze znanymi zaburzeniami hemostazy.

Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości powyżej $70 \times 10^9/l$.

Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy monitorować do czasu normalizacji wskaźników hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przejściowe zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian dla rozwoju nowotworów złośliwych krwi nie jest znane. Trwa długoterminowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania leku. Nie można wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku.

U zdrowych dawców i pacjentów otrzymujących G-CSF zgłaszano częste, lecz zazwyczaj bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony, z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). W

przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

Szczególne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego - ryzykiem wystąpienia ostrej i przewlekłej choroby GvHD.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN

Morfologia krwi

Należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej 100 000/mm³ należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przejściowe zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, wymagające ścisłego monitorowania ilościowego.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykazują nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać w przypadku wystąpienia MDS lub białaczki. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Inne specjalne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przejściowej neutropenii jak zakażenia wirusowe.

Powiększenie śledziony jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u 31% pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a następnie osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a 3% pacjentów wymagało wykonania splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz/białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

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

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Z uwagi na możliwość zwiększenia dawki lub liczby preparatów podczas leczenia filgrastymem pacjenci mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne monitorowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być skutkiem naciekania szpiku przez infekcje oportunistyczne, takie jak infekcje wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Wpływ filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny nie został dobrze ustalony.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

Substancje pomocnicze

Filgrastim ratiopharm zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia mielosupresyjna nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed do 24 godzin po chemioterapii.

Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do pogłębienia neutropenii.

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

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

4.6 Cięża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Filgrastymu nie należy stosować w ciąży, chyba, że jest to wyraźnie konieczne.

Nie wiadomo czy filgrastym przenika do mleka kobiecego. Nie zbadano przenikania filgrastymu do mleka karmiących zwierząt. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia filgrastymem należy podjąć po uwzględnieniu korzyści związanych z karmieniem dziecka piersią oraz korzyści z leczenia filgrastymem dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Filgrastym ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych Filgrastim ratiopharm podawano 541 pacjentom z nowotworem złośliwym i 188 zdrowym ochotnikom. Profil bezpieczeństwa preparatu Filgrastim ratiopharm obserwowany w tych badaniach klinicznych był zgodny z profilem bezpieczeństwa produktu referencyjnego używanego w tych badaniach.

Na podstawie opublikowanych informacji podczas leczenia filgrastymem odnotowano następujące działania niepożądane i częstości ich występowania:

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następującą częstość występowania:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100, < 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana:	nie można jej określić na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Pacjenci z nowotworem złośliwym

W badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi filgrastymowi podawanemu w zalecanych dawkach był łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy, występujący u 10% pacjentów oraz silny ból mięśniowo-szkieletowy występujący u 3% pacjentów. Ból mięśniowo-szkieletowy jest na ogół możliwy do opanowania przy pomocy standardowych leków przeciwbólowych. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia układu moczowego, zwłaszcza łagodne lub umiarkowane dolegliwości dyzuryczne.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią. Do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów otrzymujących filgrastym/chemioterapię oraz placebo/chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i niespecyficzne dolegliwości bólowe.

Po zastosowaniu filgrastymu w zalecanych dawkach odpowiednio u 50%, 35%, 25% i 10% pacjentów wystąpiło odwracalne, zależne od dawki oraz zazwyczaj łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), fosfatazy alkalicznej, stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT).

Sporadycznie zgłaszano przejściowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, niewymagające leczenia klinicznego.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach poprzedzającą autologiczny przeszczep szpiku kostnego zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów. Zależność przyczynowa z filgrastymem nie została ustalona.

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym nie jest znany.

Sporadycznie donoszono o występowaniu zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką). Ponieważ, jednak, u znacznego odsetka tych pacjentów występowała białaczka, której związek z występowaniem zespołu Sweeta jest znany, zależność przyczynowa z leczeniem filgrastymem nie została ustalona.

W pojedynczych przypadkach obserwowano nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów.

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie dny rzekomej.

Zgłaszano występowanie rzadkich działań niepożądanych na płuca, w tym śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne: U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje typu alergicznego, w tym anafilaksję, wysypkę skórą, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych (patrz punkt 4.4).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH (dehydrogenazy mleczanowej), stężenia kwasu moczowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia naczyń	Rzadko	Zaburzenia naczyniowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, ból gardła
	Bardzo rzadko	Nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności / wymioty
	Często	Zaparcie, brak apetytu, biegunka, zapalenie błony śluzowej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności GGT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, wysypka skórna
	Bardzo rzadko	Zespół Sweeta, zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy
	Bardzo rzadko	Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, uogólnione osłabienie
	Niezbyt często	Niespecyficzne dolegliwości bólowe
	Bardzo rzadko	Reakcja alergiczna

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy o charakterze przejściowym. U 41% dawców obserwowano leukocytozę ($WBC > 50 \times 10^9/l$), a przejściowa trombocytopenia (płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy wystąpiła u 35% dawców.

U zdrowych dawców otrzymujących filgrastym zgłaszano przejściowe, niewielkie zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, SGOT (transaminazy glutaminowo-szczawianowej w surowicy) oraz stężenia kwasu moczowego; działania te nie miały następstw klinicznych.

Bardzo rzadko obserwowano nasilenie objawów zapalenia stawów.

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie objawów sugerujących ciężkie reakcje alergiczne.

W badaniach z udziałem dawców PBPC zgłaszano występowanie bólu głowy, uważanego za wywoływany przez filgrastym.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja) (patrz punkt 4.4).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	Leukocytoza, trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności SGOT, hiperurykemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo często	Ból głowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Niezbyt często	Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Niezbyt często	Ciężka reakcja alergiczna

Pacjenci z SCN

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem filgrastymem, a częstość występowania niektórych z tych działań zmniejszała się w miarę upływu czasu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym przypisywanym leczeniu filgrastymem był ból kości i ogólny ból mięśniowo-szkieletowy.

Do innych obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, które w niewielu przypadkach może mieć charakter postępujący oraz trombocytopenia. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie bólu głowy i biegunki, zazwyczaj u mniej niż 10% pacjentów. Donoszono również o występowaniu niedokrwistości i krwawienia z nosa.

Obserwowano przejściowe zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy alkalicznej, bez objawów klinicznych. Odnotowano również przejściowe, umiarkowane zmniejszenie stężenia glukozy we krwi nie na czczo.

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u <2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Podczas długotrwałego stosowania, u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Odnotowano bardzo niewiele przypadków białkomoczu/krwimoczu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	Niedokrwistość, powiększenie śledziony
	Często	Trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia glukozy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, hiperurykemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Bardzo często	Krwawienie z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często	Powiększenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Łysienie, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Często	Osteoporoza
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niezbyt często	Krwiomocz, białkomocz

Pacjenci z HIV

W badaniach klinicznych jedynymi działaniami niepożądanymi konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu były bóle mięśniowo-szkieletowe, przeważnie łagodny do umiarkowanego ból kości oraz ból mięśniowy. Częstość występowania tych działań była podobna do częstości występowania zgłaszanej w grupie pacjentów z nowotworem złośliwym.

U <3% pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony. We wszystkich przypadkach badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% obniżenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie normalizację w ciągu 1-7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

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

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

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

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

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

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego					
<i>Publikacja</i>	<i>Czas trwania badania</i>	<i>N</i>	<i>Ostra GvHD stopnia II-IV</i>	<i>Przewlekła GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF (czynn timer stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów)					
^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie					

Przed alogenicznym przeszczepem PBPC, u większości dawców stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC pozwala na pobranie po dwóch leukafarezach 4×10^6 komórek CD34⁺/kg mc. biorcy. Zdrowi dawcy otrzymują dawkę 10 µg/kg mc./dobę podawaną podskórnie przez 4-5 kolejne dni.

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Filgrastim ratiopharm oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc i chłoniakiem nieziarniczym. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy preparatem Filgrastim ratiopharm a produktem referencyjnym w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanym, pojedynczo-ślepy, badaniu krzyżowym z zastosowaniem pojedynczej dawki, z udziałem 196 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym, profil farmakokinetyczny preparatu Filgrastim ratiopharm był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

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

U pacjentów z nowotworem złośliwym profil farmakokinetyczny preparatu Filgrastim ratiopharm i produktu referencyjnego był porównywalny po pojedynczym i wielokrotnym podskórnym podaniu leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i tolerancji miejscowej nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały przewidywane działania farmakologiczne, w tym wzrost liczby leukocytów, rozrost szpiku, pozaszpikowe procesy krwiotwórcze i powiększenie śledziony.

Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność samców i samic szczura lub na przebieg ciąży u szczurów. Badania na szczurach i królikach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono wzrost częstości występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano żadnych wad wrodzonych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy, lodowaty
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Preparatu Filgrastim ratiopharm nie należy rozcieńczać roztworami chlorku sodu.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i materiałach z plastiku, z wyjątkiem rozcieńczeń opisanych w punkcie 6.6

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, chyba, że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampulko-strzykawka wykonana ze szkła typu I, z dołączoną igłą ze stali nierdzewnej.

Opakowanie zawierające 1, 5 lub 10 ampulko-strzykawek z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) ampulko-strzykawek z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

W razie potrzeby Filgrastim ratiopharm można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml przeznaczonym do infuzji.

Rozcieńczanie do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j.m. (2 µg) na ml nie jest nigdy zalecane.

Przed użyciem należy uważnie obejrzeć roztwór. Tylko klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku.

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

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

Po rozcieńczeniu (5%) roztworem glukozy do infuzji, o stężeniu 50 mg/ml, Filgrastim ratiopharm wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami plastikowymi, w tym PCW, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Filgrastim ratiopharm nie zawiera żadnych środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, strzykawki z preparatem Filgrastim ratiopharm przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przypadkowe narażenie leku na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność preparatu Filgrastim ratiopharm.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 15 września 2008.

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filgrastim ratiopharm 48 mln j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (600µg) filgrastymu.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln j.m. (480 µg) filgrastymu w 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Filgrastym (rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów) jest wytwarzany przez szczep K802 bakterii *Escherichia coli* techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza: Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

Filgrastim ratiopharm jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Szczególne wymagania

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

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę. Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii. Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30 minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu w roztworze glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6).

W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że infuzja dożylna może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania preparatu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 23 mln j.m. (230 µg)/m² pc./dobę (4,0 do 8,4 µg/kg mc./dobę) podawaną podskórnie.

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

U pacjentów otrzymujących chemioterapię, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przejściowe zwiększenie ilości neutrofilów. Jednak, aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów nie jest zalecane.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w 30 minutowej lub 24-godzinnej infuzji dożylniej bądź 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w ciągłej 24-godzinnej infuzji podskórnej. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6).

Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii oraz w ciągu 24 godzin od infuzji szpiku kostnego.

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

Liczba neutrofilów	Dostosowanie dawki filgrastymu
> 1,0 x 10 ⁹ /l przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć dawkę do 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 ⁹ /l przez następne 3 dni z rzędu	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 ⁹ /l w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

Mobilizacja PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii wynosi 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w 24-godzinnej ciągłej infuzji podskórnej lub pojedynczym codziennym wstrzyknięciu podskórnym przez 5-7 kolejnych dni. W przypadku infuzji, filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6). Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w dniu 5 i 6 są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i jej normalizacji. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC wzrośnie z $< 0,5 \times 10^9/l$ do $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem komórek progenitorowych krwi obwodowej

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, filgrastym należy podawać podskórnie w dawce 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę należy rozpocząć w dniu 5 i kontynuować do dnia 6, jeśli jest to konieczne, tak, by możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Neutropenia wrodzona

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j.m. (12 µg)/kg mc./dobę podskórnie, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę podskórnie, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki

Filgrastym należy podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym $1,5 \times 10^9/l$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego efektu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest przewlekłe codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak by przeciętna liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki 2,4 mln j.m. (24 µg)/kg mc./dobę. Bezpieczeństwo przewlekłego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 2,4 mln j.m. (24 µg)/kg mc./dobę u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

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

U niewielkiej liczby pacjentów (<10%) dla odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę.

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j.m. (300 µg)/dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Może zajść konieczność dalszego dostosowania dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości $2,0 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j.m. (300 µg)/dobę przez 1-7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej $2,0 \times 10^9/l$, a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC $> 2,0 \times 10^9/l$ może zajść konieczność długoterminowego podawania leku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

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

Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania (patrz poniżej).

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią (zespołem Kostmana) z zaburzeniami cytogetetycznymi (patrz niżej).

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

Wzrost komórek nowotworowych

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro*. Podobny efekt może wystąpić *in vitro* w stosunku do niektórych komórek pozaszpikowych.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się podawania filgrastymu w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Biorąc pod uwagę ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u pacjentów z wtórną AML, podawanie filgrastymu wymaga zachowania ostrożności.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u pacjentów w wieku < 55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17), i inv(16)] nie zostały ustalone.

Inne szczególne środki ostrożności

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane monitorowanie gęstości kości.

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j.m./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) obserwowano ilość białych krwinek wynoszącą $100 \times 10^9/l$ lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $50 \times 10^9/l$ po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, preparat należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $>70 \times 10^9/l$.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym na serce, płuca, układ nerwowy i skórę (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Z uwagi na możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) pacjent może podlegać zwiększonemu ryzyku wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne monitorowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego środkami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką trombocytopenię.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Inne szczególne środki ostrożności

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

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

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

Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja

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

Wczesniejsze leczenie preparatami cytotoksycznymi

Pacjenci, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji komórek PBPC, pozwalającej na uzyskanie zalecanego minimalnego uzysku komórek ($2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc.) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

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

Ocena uzysku komórek progenitorowych

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

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

Zalecenie minimalnego uzysku $2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie komórek w ilości większej niż to minimum wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a w ilości mniejszej – z wolniejszą regeneracją.

Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

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

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

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

U 35% analizowanych pacjentów obserwowano przejściową trombocytopenię (płytki krwi < $100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła mniej niż $50 \times 10^9/l$, co przypisywano zabiegowi leukaferazy.

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

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe lub u osób ze znanymi zaburzeniami hemostazy.

Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości powyżej $70 \times 10^9/l$.

Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy monitorować do czasu normalizacji wskaźników hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przejściowe zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian dla rozwoju nowotworów złośliwych krwi nie jest znane. Trwa długoterminowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania leku. Nie można wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku.

U zdrowych dawców i pacjentów otrzymujących G-CSF zgłaszano częste, lecz zazwyczaj bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony, z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). W

przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

Szczególne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego - ryzykiem wystąpienia ostrej i przewlekłej choroby GvHD.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN

Morfologia krwi

Należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej $100\,000/\text{mm}^3$ należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przejściowe zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, wymagające ścisłego monitorowania ilościowego.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykazują nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać w przypadku wystąpienia MDS lub białaczki. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Inne specjalne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przejściowej neutropenii jak zakażenia wirusowe.

Powiększenie śledziony jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u 31% pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a następnie osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a 3% pacjentów wymagało wykonania splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz/białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

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

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Z uwagi na możliwość zwiększenia dawki lub liczby preparatów podczas leczenia filgrastymem pacjenci mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne monitorowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być skutkiem naciekania szpiku przez infekcje oportunistyczne, takie jak infekcje wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Wpływ filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny nie został dobrze ustalony.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

Substancje pomocnicze

Filgrastim ratiopharm zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia mielosupresyjna nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed do 24 godzin po chemioterapii.

Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do pogłębienia neutropenii.

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

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

4.6 Cięża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Filgrastymu nie należy stosować w ciąży, chyba, że jest to wyraźnie konieczne.

Nie wiadomo czy filgrastym przenika do mleka kobiecego. Nie zbadano przenikania filgrastymu do mleka karmiących zwierząt. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia filgrastymem należy podjąć po uwzględnieniu korzyści związanych z karmieniem dziecka piersią oraz korzyści z leczenia filgrastymem dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Filgrastym ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych Filgrastim ratiopharm podawano 541 pacjentom z nowotworem złośliwym i 188 zdrowym ochotnikom. Profil bezpieczeństwa preparatu Filgrastim ratiopharm obserwowany w tych badaniach klinicznych był zgodny z profilem bezpieczeństwa produktu referencyjnego używanego w tych badaniach.

Na podstawie opublikowanych informacji podczas leczenia filgrastymem odnotowano następujące działania niepożądane i częstości ich występowania:

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następującą częstość występowania:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100, < 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana:	nie można jej określić na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Pacjenci z nowotworem złośliwym

W badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi filgrastymowi podawanemu w zalecanych dawkach był łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy, występujący u 10% pacjentów oraz silny ból mięśniowo-szkieletowy występujący u 3% pacjentów. Ból mięśniowo-szkieletowy jest na ogół możliwy do opanowania przy pomocy standardowych leków przeciwbólowych. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia układu moczowego, zwłaszcza łagodne lub umiarkowane dolegliwości dyzuryczne.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią. Do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów otrzymujących filgrastym/chemioterapię oraz placebo/chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i niespecyficzne dolegliwości bólowe.

Po zastosowaniu filgrastymu w zalecanych dawkach odpowiednio u 50%, 35%, 25% i 10% pacjentów wystąpiło odwracalne, zależne od dawki oraz zazwyczaj łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), fosfatazy alkalicznej, stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT).

Sporadycznie zgłaszano przejściowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, niewymagające leczenia klinicznego.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach poprzedzającą autologiczny przeszczep szpiku kostnego zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów. Zależność przyczynowa z filgrastymem nie została ustalona.

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym nie jest znany.

Sporadycznie donoszono o występowaniu zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką). Ponieważ, jednak, u znacznego odsetka tych pacjentów występowała białaczka, której związek z występowaniem zespołu Sweeta jest znany, zależność przyczynowa z leczeniem filgrastymem nie została ustalona.

W pojedynczych przypadkach obserwowano nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów.

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie dny rzekomej.

Zgłaszano występowanie rzadkich działań niepożądanych na płuca, w tym śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne: U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje typu alergicznego, w tym anafilaksję, wysypkę skórą, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych (patrz punkt 4.4).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH (dehydrogenazy mleczanowej), stężenia kwasu moczowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia naczyń	Rzadko	Zaburzenia naczyniowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, ból gardła
	Bardzo rzadko	Nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności / wymioty
	Często	Zaparcie, brak apetytu, biegunka, zapalenie błony śluzowej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności GGT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, wysypka skórna
	Bardzo rzadko	Zespół Sweeta, zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy
	Bardzo rzadko	Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, uogólnione osłabienie
	Niezbyt często	Niespecyficzne dolegliwości bólowe
	Bardzo rzadko	Reakcja alergiczna

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy o charakterze przejściowym. U 41% dawców obserwowano leukocytozę ($WBC > 50 \times 10^9/l$), a przejściowa trombocytopenia (płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy wystąpiła u 35% dawców.

U zdrowych dawców otrzymujących filgrastym zgłaszano przejściowe, niewielkie zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, SGOT (transaminazy glutaminowo-szczawianowej w surowicy) oraz stężenia kwasu moczowego; działania te nie miały następstw klinicznych.

Bardzo rzadko obserwowano nasilenie objawów zapalenia stawów.

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie objawów sugerujących ciężkie reakcje alergiczne.

W badaniach z udziałem dawców PBPC zgłaszano występowanie bólu głowy, uważanego za wywoływany przez filgrastym.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja) (patrz punkt 4.4).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	Leukocytoza, trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności SGOT, hiperurykemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo często	Ból głowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Niezbyt często	Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Niezbyt często	Ciężka reakcja alergiczna

Pacjenci z SCN

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem filgrastymem, a częstość występowania niektórych z tych działań zmniejszała się w miarę upływu czasu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym przypisywanym leczeniu filgrastymem był ból kości i ogólny ból mięśniowo-szkieletowy.

Do innych obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, które w niewielu przypadkach może mieć charakter postępujący oraz trombocytopenia. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie bólu głowy i biegunki, zazwyczaj u mniej niż 10% pacjentów. Donoszono również o występowaniu niedokrwistości i krwawienia z nosa.

Obserwowano przejściowe zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy alkalicznej, bez objawów klinicznych. Odnotowano również przejściowe, umiarkowane zmniejszenie stężenia glukozy we krwi nie na czczo.

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u <2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Podczas długotrwałego stosowania, u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Odnotowano bardzo niewiele przypadków białkomoczu/krwiomoczu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	Niedokrwistość, powiększenie śledziony
	Często	Trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia glukozy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, hiperurykemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Bardzo często	Krwawienie z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często	Powiększenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Łysienie, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Często	Osteoporoza
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niezbyt często	Krwiomocz, białkomocz

Pacjenci z HIV

W badaniach klinicznych jedynymi działaniami niepożądanymi konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu były bóle mięśniowo-szkieletowe, przeważnie łagodny do umiarkowanego ból kości oraz ból mięśniowy. Częstość występowania tych działań była podobna do częstości występowania zgłaszanej w grupie pacjentów z nowotworem złośliwym.

U <3% pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony. We wszystkich przypadkach badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% obniżenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie normalizację w ciągu 1-7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

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

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

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

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

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

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego					
<i>Publikacja</i>	<i>Czas trwania badania</i>	<i>N</i>	<i>Ostra GvHD stopnia II-IV</i>	<i>Przewlekła GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF (czynn timer stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów)					
^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie					

Przed alogenicznym przeszczepem PBPC, u większości dawców stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC pozwala na pobranie po dwóch leukafarezach 4×10^6 komórek CD34⁺/kg mc. biorcy. Zdrowi dawcy otrzymują dawkę 10 µg/kg mc./dobę podawaną podskórną przez 4-5 kolejne dni.

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Filgrastim ratiopharm oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc i chłoniakiem nieziarniczym. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy preparatem Filgrastim ratiopharm a produktem referencyjnym w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanym, pojedynczo-ślepych, badaniu krzyżowym z zastosowaniem pojedynczej dawki, z udziałem 196 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym, profil farmakokinetyczny preparatu Filgrastim ratiopharm był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

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

U pacjentów z nowotworem złośliwym profil farmakokinetyczny preparatu Filgrastim ratiopharm i produktu referencyjnego był porównywalny po pojedynczym i wielokrotnym podskórnym podaniu leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i tolerancji miejscowej nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały przewidywane działania farmakologiczne, w tym wzrost liczby leukocytów, rozrost szpiku, pozaszpikowe procesy krwiotwórcze i powiększenie śledziony.

Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność samców i samic szczura lub na przebieg ciąży u szczurów. Badania na szczurach i królikach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono wzrost częstości występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano żadnych wad wrodzonych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy, lodowaty
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Preparatu Filgrastim ratiopharm nie należy rozcieńczać roztworami chlorku sodu.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i materiałach z plastiku, z wyjątkiem rozcieńczeń opisanych w punkcie 6.6

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, chyba, że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampulko-strzykawka wykonana ze szkła typu I, z dołączoną igłą ze stali nierdzewnej.

Opakowanie zawierające 1, 5 lub 10 ampulko-strzykawek z 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) ampulko-strzykawek z 0,8 ml roztworu do infuzji.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

W razie potrzeby Filgrastim ratiopharm można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml przeznaczonym do infuzji.

Rozcieńczanie do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j.m. (2 µg) na ml nie jest nigdy zalecane.

Przed użyciem należy uważnie obejrzeć roztwór. Tylko klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku.

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

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

Po rozcieńczeniu (5%) roztworem glukozy do infuzji, o stężeniu 50 mg/ml, Filgrastim ratiopharm wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami plastikowymi, w tym PCW, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Filgrastim ratiopharm nie zawiera żadnych środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, strzykawki z preparatem Filgrastim ratiopharm przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przypadkowe narażenie leku na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność preparatu Filgrastim ratiopharm.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 15 września 2008.

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Germany

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

System nadzoru na bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zagwarantować, że system nadzoru nad bezpieczeństwem Farmakoterapii, opisany w wersji 2.1 przedstawionej w Module 1.8.1. wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, został wdrożony i funkcjonuje przed wprowadzeniem produktu leczniczego na rynek oraz w czasie, gdy produkt jest dostępny na rynku.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania, wyszczególnionych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z wersją 5 planu zarządzania ryzykiem (RMP) przedstawionego w Module 1.8.2. wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, oraz we wszystkich późniejszych aktualizacjach RMP zatwierdzonych przez CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemu zarządzania ryzykiem związanym z produktami leczniczymi stosowanymi u ludzi, zaktualizowany RMP należy przedstawić w tym samym czasie, co następny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Ponadto aktualny RMP należy składać:

- Po otrzymaniu nowych informacji, które mogą mieć wpływ na obecną specyfikację bezpieczeństwa, plan nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa lub działań mających na celu minimalizację ryzyka.
- W ciągu 60 dni od osiągnięcia ważnego etapu (dotyczącego nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa lub minimalizacji ryzyka)
- Na żądanie EMEA

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filgrastim ratiopharm 30 mln j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml (60 mln j.m./ml, 600 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Sodu wodorotlenek, lodowaty kwas octowy, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

1 ampulko-strzykawka z 0,5 ml

5 ampulko-strzykawk z 0,5 ml

10 ampulko-strzykawk z 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Sposób w następujący sposób:

Ramka na zalecane dawkowanie

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

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

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/449/001 1 ampulko-strzykawka
EU/1/08/449/002 5 ampulko-strzykawk
EU/1/08/449/004 10 ampulko-strzykawk

13. NUMER SERII

Seria

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Filgrastim ratiopharm 30 mln j.m./0,5 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filgrastim ratiopharm 48 mln j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 ml (60 mln j.m./ml, 600 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Sodu wodorotlenek, lodowaty kwas octowy, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

1 ampulko-strzykawka z 0,8 ml

5 ampulko-strzykawk z 0,8 ml

10 ampulko-strzykawk z 0,8 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Sposób w następujący sposób:

Ramka na zalecane dawkowanie

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

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

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/449/005 1 ampulko-strzykawka
EU/1/08/449/006 5 ampulko-strzykawk
EU/1/08/449/008 10 ampulko-strzykawk

13. NUMER SERII

Seria

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Filgrastim ratiopharm 48 mln j.m./0,8 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Oznakowanie zbiorczego opakowania zewnętrznego opakowanego w przezroczystą folię – w tym blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filgrastim ratiopharm 30 mln j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml (60 mln j.m./ml, 600 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Sodu wodorotlenek, lodowaty kwas octowy, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

10 ampulko-strzykawk po 0,5 ml

Opakowanie zbiorcze składające się z 2 opakowań po 5 ampulko-strzykawk w każdym.

5. SPOSÓB I DROGA(1) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować w następujący sposób:

Ramka na zalecane dawkowanie

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

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

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/449/003 2 x 5 ampulko-strzykawek

13. NUMER SERII

Seria

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Oznakowanie zbiorczego opakowania zewnętrznego opakowanego w przezroczystą folię – w tym blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filgrastim ratiopharm 48 mln j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 ml (60 mln j.m./ml, 600 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Sodu wodorotlenek, lodowaty kwas octowy, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

10 ampulko-strzykawk po 0,8 ml

Opakowanie zbiorcze składające się z 2 opakowań po 5 ampulko-strzykawk w każdym.

5. SPOSÓB I DROGA(1) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować w następujący sposób:

Ramka na zalecane dawkowanie

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

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

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/449/007 2 x 5 ampulko-strzykawek

13. NUMER SERII

Seria

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zbiorcze – bez blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filgrastim ratiopharm 30 mln j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml (60 mln j.m./ml, 600 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Sodu wodorotlenek, lodowaty kwas octowy, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

5 ampulko-strzykawk po 0,5 ml

Część opakowania zbiorczego składającego się z 2 opakowań po 5 ampulko-strzykawk w każdym.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować w następujący sposób:

Ramka na zalecane dawkowanie

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/449/003 2 x 5 ampulko-strzykawek

13. NUMER SERII

Seria

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Filgrastim ratiopharm 30 mln j.m./0,5 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zbiorcze – bez blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filgrastim ratiopharm 48 mln j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 ml (60 mln j.m./ml, 600 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Sodu wodorotlenek, lodowaty kwas octowy, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

5 ampulko-strzykawk po 0,8 ml

Część opakowania zbiorczego składającego się z 2 opakowań po 5 ampulko-strzykawk w każdym.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować w następujący sposób:

Ramka na zalecane dawkowanie

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/449/007 2 x 5 ampulko-strzykawk

13. NUMER SERII

Seria

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Filgrastim ratiopharm 48 mln j.m./0,8 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Ampulko-strzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Filgrastim ratiopharm 30 mln j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

SC

IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Seria

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

0,5 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Ampulko-strzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Filgrastim ratiopharm 48 mln j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

SC

IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Seria

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

0,8 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Filgrastim ratiopharm 30 mln j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Filgrastim ratiopharm 48 mln j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa - informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK Filgrastim ratiopharm I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest Filgrastim ratiopharm

Filgrastim ratiopharm zawiera substancję czynną filgrastym. Filgrastym jest białkiem wytwarzanym w biotechnologii przez bakterie zwane *Escherichia coli*. Filgrastim ratiopharm należy do grupy białek zwanych cytokinami i wykazuje znaczne podobieństwo do białka naturalnego (czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów) wytwarzanego przez organizm człowieka. Filgrastym pobudza szpik kostny (tkankę produkującą komórki krwi) do wytwarzania większej liczby krwinek, a zwłaszcza pewnego rodzaju krwinek białych. Białe ciała krwi pełnią ważną rolę, ponieważ pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

W jakim celu stosuje się Filgrastim ratiopharm

Lekarz zalecił lek Filgrastim ratiopharm w celu zwiększenia produkcji białych krwinek przez organizm.

Lekarz poinformuje pacjenta o przyczynach zastosowania leku Filgrastim ratiopharm. Filgrastim ratiopharm jest przydatny w kilku różnych sytuacjach, takich jak:

- chemioterapia,
- przeszczep szpiku kostnego,
- ciężka przewlekła neutropenia
- neutropenia u pacjentów zakażonych wirusem HIV
- mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU Filgrastim ratiopharm

Kiedy nie stosować leku Filgrastim ratiopharm

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników leku Filgrastim ratiopharm.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Filgrastim ratiopharm

- jeśli u pacjenta występuje kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu. Może to być spowodowane zaburzeniami płuc (patrz punkt „4. Możliwe działania niepożądane”).
- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość sierpowatokrwinkowa; lub
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha lub ból w górnej części ramienia. Może to być spowodowane zaburzeniami śledziony (patrz punkt „4. Możliwe działania niepożądane”).

Podczas stosowania leku Filgrastim ratiopharm konieczne jest wykonywanie regularnych badań krwi dla określenia liczby neutrofilów i innych krwinek białych. Pozwoli to lekarzowi stwierdzić, w jakim stopniu leczenie jest skuteczne oraz czy powinno być kontynuowane.

Stosowanie leku Filgrastim ratiopharm z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Nie badano działania leku Filgrastim ratiopharm u kobiet ciężarnych. Ważne jest, by poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, uważa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę, ponieważ lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować tego leku.

Nie wiadomo czy filgrastym przenika do mleka kobiecego. Dlatego lekarz może zdecydować, że pacjentka karmiąca piersią nie powinna przyjmować tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie nie należy prowadzić pojazdów, używać żadnych narzędzi i obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Filgrastim ratiopharm

Ten lek zawiera sorbitol (rodzaj cukru). Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza prowadzącego o występowaniu u siebie nietolerancji na pewne cukry, powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK Filgrastim ratiopharm

Filgrastim ratiopharm należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka to...

Dawka leku Filgrastim ratiopharm u pacjenta zależy od rodzaju leczonej choroby oraz od masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy przerwać stosowanie leku Filgrastim ratiopharm. Leczenie może składać się z kilku kuracji lekiem Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm i chemioterapia

Zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 0,5 milionów jednostek międzynarodowych (mln j.m.) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjentów o masie ciała 60 kg dawka dobową wyniesie 30 milionów jednostek międzynarodowych (mln j.m.). Leczenie zwykle trwa około 14 dni. Jednak w niektórych rodzajach chorób może zajść konieczność zastosowania dłuższego leczenia, trwającego nawet do jednego miesiąca.

Filgrastim ratiopharm i przeszczep szpiku kostnego

Początkowa dawka leku wynosi zazwyczaj 1 milion jednostek międzynarodowych (mln j.m.) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjentów o masie ciała 60 kg dawka dobową wyniesie 60 milionów jednostek międzynarodowych (mln j.m.). Pacjent zazwyczaj otrzymuje pierwszą dawkę leku Filgrastim ratiopharm co najmniej 24 godziny przed chemioterapią, lecz w ciągu 24 godzin od przeszczepu szpiku kostnego. Lekarz wykona badanie krwi, aby ocenić skuteczność leczenia oraz w

celu ustalenia odpowiedniej dawki indywidualnej. Leczenie zostanie przerwane, kiedy u pacjenta liczba krwinek białych we krwi będzie odpowiednia.

Filgrastim ratiopharm i ciężka przewlekła neutropenia

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj pomiędzy 0,5 miliona a 1,2 miliona jednostek międzynarodowych (mln j.m.) na kilogram masy ciała na dobę, podawana w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Następnie lekarz zleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia i określić, jaka dawka jest najlepsza dla każdego pacjenta. W przypadku neutropenii konieczne jest długotrwałe leczenie lekiem Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm i neutropenia u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj pomiędzy 0,1 miliona a 0,4 miliona jednostek międzynarodowych (mln j.m.) na kilogram masy ciała na dobę. Lekarz będzie regularnie kontrolował wyniki badań krwi, aby ocenić skuteczność leczenia. Po unormowaniu się liczby białych krwinek możliwe jest podawanie leku rzadziej niż raz na dobę. Lekarz będzie nadal zlecał regularne badania krwi i ustali optymalną dawkę dla danego pacjenta. Utrzymanie prawidłowej liczby białych krwinek może wymagać długotrwałego leczenia produktem Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm i mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej

Jeśli pacjent jest sam dla siebie dawcą komórek macierzystych, dawka leku wynosi zazwyczaj 0,5 miliona do 1 miliona jednostek międzynarodowych (mln j.m.) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Filgrastim ratiopharm trwa do 2 tygodni, a w wyjątkowych przypadkach może potrwać dłużej. Lekarz będzie kontrolował wyniki badań krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

W przypadku osób będących dawcami komórek macierzystych dla innych pacjentów, zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 1 milion jednostek międzynarodowych (mln j.m.) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Filgrastim ratiopharm trwa 4 do 5 dni.

Sposób podania

Lek podaje się we wstrzyknięciu: w infuzji dożylniej (kroplówka) bądź do tkanki znajdującej się bezpośrednio pod skórą. Taki sposób podania nazywamy wstrzyknięciem podskórnym. W przypadku pacjentów otrzymujących lek we wstrzyknięciu podskórnym lekarz może zasugerować, by pacjent nauczył się wykonywać wstrzyknięcie samodzielnie. Lekarz lub pielęgniarka pouczy pacjenta jak to zrobić. Nie należy samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Część niezbędnych informacji na ten temat znajduje się w końcowej części tej ulotki, jednak odpowiednie leczenie danej choroby wymaga ścisłej i stałej współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym.

Każda ampulko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Filgrastim ratiopharm

W przypadku zastosowania większej dawki leku Filgrastim ratiopharm niż to konieczne, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Filgrastim ratiopharm

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia leku.

Przerwanie stosowania leku Filgrastim ratiopharm

Przed przerwaniem stosowania leku Filgrastim ratiopharm należy zasięgnąć porady lekarza.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych użyto następującej konwencji:

Bardzo często: więcej niż 1 pacjent na 10

Często: 1 do 10 pacjentów na 100

Niezbyt często: 1 do 10 pacjentów na 1000

Rzadko: 1 do 10 pacjentów na 10000

Bardzo rzadko: mniej niż 1 pacjent na 10000

Nieznana: częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych

Zgłaszano reakcje typu alergicznego na filgrastym, w tym wysypkę skórą, obrzmiało, swędzące miejsca na skórze i anafilaksję (osłabienie, spadek ciśnienia krwi, trudności w oddychaniu i obrzęk twarzy). Jeśli pacjent podejrzewa wystąpienie takiej reakcji, należy przerwać podawanie leku Filgrastim ratiopharm i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.

Zgłaszano powiększenie śledziony i bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne.

Ważne jest, by **natychmiast** skontaktować się z **lekarzem prowadzącym**, jeśli u pacjenta wystąpi **ból w lewej górnej części brzucha lub w lewym** ramieniu, ponieważ może on być objawem zaburzeń śledziony.

Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza jeżeli pacjent podejrzewa u siebie jakieś zakażenie. Zakażenie może objawiać się na wiele sposobów. Pacjent powinien zwrócić uwagę na temperaturę 37,8°C lub wyższą, dreszcze lub inne objawy zakażenia takie jak wysypka, ból gardła, biegunka, ból ucha, trudności lub ból przy oddychaniu oraz takie zaburzenia jak kaszel, świszczący oddech. Objawy te mogą wskazywać na ciężkie działania niepożądane w obrębie płuc, takie jak zapalenie płuc lub zespół niewydolności oddechowej dorosłych, które mogą być śmiertelne. Jeżeli pacjent ma gorączkę lub inne z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza lub udać się bezpośrednio do szpitala.

Pacjenci cierpiący na niedokrwistość sierpowatokrwinkową powinni poinformować o tym fakcie lekarza prowadzącego zanim rozpoczną przyjmowanie leku Filgrastim ratiopharm. U niektórych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową przyjmujących filgrastym doszło do przełomu sierpowatokrwinkowego.

Jako bardzo częste działanie niepożądane, filgrastym może powodować ból kości lub mięśni. Należy poradzić się lekarza jaki lek można przyjąć aby zmniejszyć ból.

U pacjenta mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek co może spowodować bladą skórę, osłabienie, duszność, zmniejszenie liczby płytek krwi co zwiększa ryzyko krwawień lub powstawania siniaków, zwiększenie liczby białych krwinek
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (częstość nieznana)
- zwiększenie poziomu niektórych enzymów wątrobowych lub krwi, wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, niskie stężenie glukozy we krwi
- ból głowy
- przemijające niskie ciśnienie krwi, zaburzenia naczyń (mogące powodować ból, zaczerwienienie i obrzęk kończyn)
- krwawienie z nosa, kaszel, ból gardła
- kaszel, gorączka i trudności z oddychaniem lub odkrztuszanie krwi (częstość nieznana)
- mdłości, wymioty, zaparcia, biegunka, utrata apetytu, zapalenie błon śluzowych (bolesne zapalenie i owrzodzenie błon śluzowych układu pokarmowego)
- ból i trudności w oddawaniu moczu (bardzo rzadko) występowanie fioletowych, wypukłych bolesnych zmian na kończynach (niekiedy na twarzy i szyi), którym towarzyszy gorączka (zespół Sweeta, bardzo rzadko), ból w miejscu podania, wysypka

- ból stawów; ból klatki piersiowej; nasilenie chorób reumatycznych; utrata wapnia z kości; ból i obrzęk stawów, podobny do dny (częstość nieznana)
- zmęczenie, ogólne osłabienie, niezdefiniowany ból.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK Filgrastim ratiopharm

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Filgrastim ratiopharm po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i ampulko-strzykawce po terminie ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie stosować leku Filgrastim ratiopharm, jeśli widoczne jest zmętnienie roztworu i wytrącone cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Filgrastim ratiopharm

- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każdy ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (600 mikrogramów) filgrastymu. Filgrastim ratiopharm 30 mln j.m./0,5 ml: Każda ampulko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml roztworu. Filgrastim ratiopharm 48 mln j.m./0,8 ml: Każda ampulko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 ml roztworu.
- Inne składniki leku to: sodu wodorotlenek, lodowaty kwas octowy, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Szczegółowe informacje o składniku sorbitolu (cukrze) znajdują się w części 2 pod nagłówkiem „Ważne informacje o niektórych składnikach leku Filgrastim ratiopharm”.

Jak wygląda lek Filgrastim ratiopharm i co zawiera opakowanie

Filgrastim ratiopharm jest roztworem do wstrzykiwań lub infuzji, znajdującym się w ampulko-strzykawce. Filgrastim ratiopharm ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu. Każda ampulko-strzykawka zawiera 0,5 ml lub 0,8 ml roztworu.

Filgrastim ratiopharm jest dostępny w opakowaniach zawierających po 1, 5 lub 10 ampulko-strzykawk lub opakowaniach zbiorczych po 10 (2 opakowania po 5) ampulko-strzykawk. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10

D-89079 Ulm
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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
Sími: +49 731 402 02

Italia

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

Κύπρος

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 Germanja
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.
Tel: +421 2 57 200 300

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

ratiopharm GmbH, Γερμανία
Τηλ: +49 731 402 02

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

Data zatwierdzenia ulotki:

INFORMACJE O SAMODZIELNYM PODAWANIU LEKU

Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Filgrastim ratiopharm. Ważne jest, by pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. Po wykonaniu wstrzyknięcia strzykawkę należy umieścić w szczelnym pojemniku odpornym na uszkodzenia. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

W jaki sposób samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku Filgrastim ratiopharm?

Lek należy wstrzyknąć w tkankę znajdującą się tuż pod skórą. Taki sposób podania leku nazywa się wstrzyknięciem podskórnym. Wstrzyknięcie należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.

Potrzebny sprzęt

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku, potrzebne będą:

- ampulko-strzykawka z lekiem Filgrastim ratiopharm,
- wacik nasączony alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym,
- pojemnik odporny na uszkodzenia (plastikowy pojemnik pobrany ze szpitala lub apteki) do bezpiecznego usuwania zużytych strzykawk.

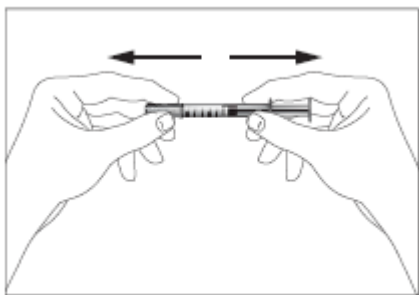
Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Filgrastim ratiopharm?

1. Należy starać się, by codzienne wstrzyknięcie było wykonywane w przybliżeniu o tej samej porze.
2. Wyjąć ampulko-strzykawkę z lekiem Filgrastim ratiopharm z lodówki.
3. Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampulko-strzykawki (EXP). Nie należy używać leku po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego na opakowaniu.
4. Sprawdzić wygląd leku Filgrastim ratiopharm. Lek musi mieć postać klarownego, bezbarwnego płynu. Jeśli w roztworze widoczne są cząstki, nie wolno używać leku.
5. Dla większego komfortu użytkownika należy odstawić ampulko-strzykawkę na 30 minut, by roztwór osiągnął temperaturę pokojową lub potrzymać ampulko-strzykawkę w dłoni przez kilka minut. Nie należy stosować żadnych innych sposobów ogrzania leku Filgrastim ratiopharm (np. leku nie należy podgrzewać w mikrofalówce ani w ciepłej wodzie).
6. **Nie** należy zdejmować osłonki z ampulko-strzykawki do chwili wykonania wstrzyknięcia.
7. **Starannie umyć ręce.**
8. Umieścić wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ampulko-strzykawkę z lekiem, wacik nasączony alkoholem i pojemnik odporny na uszkodzenia) w wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu z dobrym dostępem.

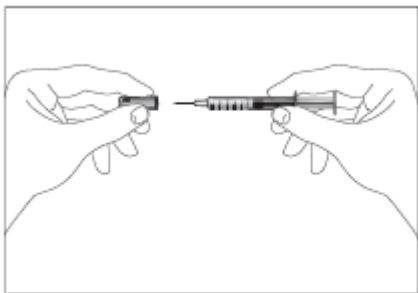
Jak przygotować ampulko-strzykawkę z lekiem Filgrastim ratiopharm do wstrzyknięcia?

Przed wstrzyknięciem leku Filgrastim ratiopharm należy wykonać następujące czynności:

1. Trzymając tłok strzykawki delikatnie zdjąć osłonkę igły bez obracania nią. Należy pociągnąć za osłonkę ruchem po linii prostej, jak pokazano na rysunku 1 i 2. Nie należy dotykać igły ani popychać tłoka strzykawki.



1



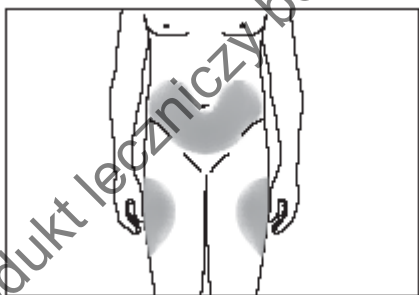
2

2. W ampulko-strzykawce mogą znajdować się pojedyncze pęcherzyki powietrza. W takim przypadku należy delikatnie opukać tłok strzykawki palcami, by pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części strzykawki. Trzymając strzykawkę skierowaną do góry należy usunąć zalegające w niej powietrze popychając tłok do góry.
3. Na tłoku strzykawki widoczna jest podziałka. Tłok strzykawki należy popchnąć do góry aż do liczby (ml) odpowiadającej dawce leku Filgrastim ratiopharm przepisanej przez lekarza.
4. Należy ponownie upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku Filgrastim ratiopharm.
5. Ampulko-strzykawka jest gotowa do użytku.

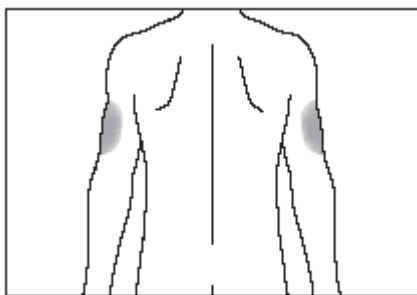
W jakie miejsca należy wstrzyknąć lek?

Najlepszymi miejscami do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia są:

- górne części ud; i
- brzuch, z wyjątkiem okolicy pępka (patrz rysunek 3).



3



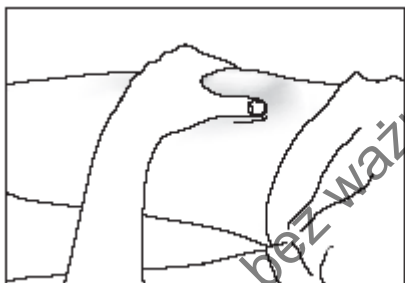
4

Jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramion (rysunek 4).

Miejsce wstrzyknięcia leku należy codziennie zmieniać, by uniknąć bólu z powodu powtarzającego się wstrzyknięcia w jednym miejscu.

W jaki sposób wykonać wstrzyknięcie leku?

1. Zdezynfekować skórę wacikiem nasączonym alkoholem, a następnie uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk a palec wskazujący, bez nadmiernego uciskania go (patrz punkt 5).
2. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarstwa lub lekarza (patrz rysunek 6).
3. Delikatnie pociągnąć za tłok upewniając się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
4. Płyn wstrzykiwać wolno i równomiernie, cały czas utrzymując skórę pomiędzy palcami.
5. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisana przez lekarza.
6. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę i zwolnić ucisk.
7. Każdą strzykawkę można stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia. Nie należy wykorzystywać nieużytego leku Filgrastim ratiopharm pozostałego w strzykawce.



5



6

Uwaga

W przypadku jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarstwa po pomoc lub poradę.

Usuwanie zużytych strzykawk

- Nie należy nakładać osłonek na zużyte igły.
- Zużyte strzykawki włożyć do szczelnego pojemnika odpornego na uszkodzenia, a pojemnik ten przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Pojemnik ze strzykawką usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami danymi przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.
- Nigdy nie należy wrzucać zużytych strzykawek do domowego kosza na odpadki.

PONIŻSZE INFORMACJE PRZEZNACZONE SĄ WYŁĄCZNIE DLA PERSONELU MEDYCZNEGO LUB PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

Filgrastim ratiopharm nie zawiera żadnych środków konserwujących. Biorąc po uwagę możliwe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, strzykawki z preparatem Filgrastim ratiopharm są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przypadkowe narażenie na działanie temperatur zamrażania nie ma negatywnego wpływu na stabilność preparatu Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm nie powinien być rozcieńczany roztworami chlorku sodu. Produktu tego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych poniżej. Rozcieńczony filgrastim może ulegać wiązaniu ze szkłem lub materiałami plastikowymi z wyjątkiem wymienionych poniżej.

Jeśli konieczne, preparat Filgrastim ratiopharm może zostać rozcieńczony w roztworze glukozy w postaci 50 mg/ml (5%) roztworu do infuzji. Nigdy nie jest zalecane rozcieńczenie do końcowego stężenia wynoszącego mniej niż 0,2 mln j.m. (2 µg) na ml. Przed zastosowaniem należy wizualnie ocenić roztwór. Tylko klarowne roztwory bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku. W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia poniżej 1,5 mln j.m. na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml. Przykład:

W przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 ml do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j.m. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztworu ludzkiej albuminy. Po rozcieńczeniu w roztworze glukozy w postaci 50 mg/ml (5%) roztworu do infuzji, Filgrastim ratiopharm jest kompatybilny ze szkłem i wieloma materiałami plastikowymi w tym PCW, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) i polipropylenem.

Po rozcieńczeniu: Stabilność chemiczna i fizyczna gotowego do użycia rozcieńczonego roztworu do infuzji została potwierdzona, w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, pomimo aseptycznych i kontrolowanych warunków podczas rozcieńczania, użytkownik bierze odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu leczniczego, które standartowo nie powinny być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.