

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekční nebo infúzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního nebo infúzního roztoku obsahuje 60 miliónů mezinárodních jednotek [MIU] (600 µg) filgrastimum.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum v množství 30 MIU (300 µg) v 0,5 ml roztoku pro injekci nebo infúzi.

Filgrastim (rekombinantní methionyl, humánní růstový faktor stimulující kolonie granulocytů) byl vyroben pomocí r-DNA technologie na *Escherichia coli* (K802).

Pomocné látky: Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu.  
Seznam všech pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infúzní roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Filgrastim ratiopharm je určen ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení období neutropenie u pacientů léčených myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně, kteří jsou považováni za zvýšeně ohrožené těžkou prolongovanou neutropenií. Bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou obdobné jak u dospělých, tak i u dětí, léčených cytotoxickou chemoterapií.

Filgrastim ratiopharm je indikován k mobilizaci periferních kmenových (progenitorových) buněk (peripheral blood progenitor cells - PBPC).

Dlouhodobé podávání přípravku Filgrastim ratiopharm je indikováno ke zvýšení počtu neutrofilů a snížení četnosti výskytu a délky trvání infekčních komplikací u dospělých pacientů nebo dětí s těžkou vrozenou (kongenitální), cyklickou nebo idiopatickou neutropenií, kteří mají ANC (absolutní počet neutrofilů)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  a těžké nebo opakované infekce v anamnéze.

Filgrastim ratiopharm je určen k léčbě přetrvávající neutropenie (ANC nižší nebo roven  $1,0 \times 10^9/l$ ) u pacientů s pokročilou formou HIV infekce, aby se omezilo riziko bakteriálních infekcí tam, kde nejsou vhodné další možnosti léčby neutropenie.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Zvláštní požadavky

Léčba filgrastimem by měla probíhat pouze ve spolupráci s hematologickým a onkologickým pracovištěm (které má zkušenosti s podáváním faktoru stimulujícího kolonie granulocytů - G-CSF) a

pouze na těch pracovištích, která mají k dispozici nezbytné diagnostické vybavení. Mobilizace a aferéza by se měla provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickými pracovištěm, které má dostatečnou zkušenost s touto léčbou a které je schopno správně monitorovat krvetvorné kmenové (progenitorové) buňky.

#### Zavedená cytotoxická chemoterapie

Doporučené dávkování filgrastimu je 0,5 MIU (5 µg)/kg/den. První dávka filgrastimu by neměla být podána dříve než 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Filgrastim může být podáván denně podkožní injekcí nebo rozředěný v 5% roztoku glukózy (50 mg/ml) a aplikovaný intravenózní infúzí po dobu 30 minut (viz níže, bod 6.6, ve kterém jsou uvedeny pokyny pro ředění).

Ve většině případů je upřednostňován subkutánní způsob podání. Výsledky klinického hodnocení, které posuzovalo efekt jednorázové dávky, ukázaly, že intravenózní podání může zkrátit dobu účinku přípravku. Klinický význam těchto zjištění pro opakované podávání není jasný. Výběr způsobu podání přípravku by měl záviset na individuálních klinických okolnostech. V randomizovaných klinických hodnoceních byl přípravek podáván subkutánně v dávce 23 MIU (230 µg)/m<sup>2</sup>/den (4,0 až 8,4 µg/kg/den).

Denní podávání filgrastimu by mělo pokračovat až do doby, než je překonána nejnižší očekávaná hranice počtu (nadir) neutrofilů a než se jejich počet vrátí zpět do normálního rozmezí. Předpokládá se, že po zavedené chemoterapii solidních nádorů, lymfomů a lymfoidních leukémií, bude léčba podle těchto kritérií trvat až 14 dní. Léčba po indukční a konsolidační terapii akutní myeloidní leukémie může být podstatně delší, (až 38 dní) v závislosti na druhu, dávce a časovém rozvrhu použité cytotoxické terapie.

U pacientů, kteří jsou léčeni cytotoxickou chemoterapií, bývá pozorován typický přechodný vzestup počtu neutrofilů 1 až 2 dny po zahájení léčby filgrastimem. K dosažení trvalé odpovědi na léčbu však nesmí být podávání filgrastimu ukončeno dříve, než je překonána očekávaná nejnižší hranice počtu neutrofilů (nadir) a než se počet neutrofilů vrátí do normálního rozmezí. Předčasné ukončení léčby filgrastimem před očekávaným nejnižším poklesem počtu (nadirem) neutrofilů se nedoporučuje.

#### Pacienti léčení myeloablativní terapií a následnou transplantací kostní dřeně

Doporučená úvodní dávka filgrastimu je 1,0 MIU (10 µg)/kg/den ve formě infúze podávané intravenózně 30 minut nebo 24 hodin, případně 1,0 MIU (10 µg)/kg/den ve formě kontinuální subkutánní infúze po dobu 24 hodin. Filgrastim se ředí do 20 ml 50mg/ml (5%) roztoku glukózy (viz bod 6.6, ve kterém jsou uvedeny pokyny pro ředění).

První dávka filgrastimu by neměla být podána dříve než za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a měla by se podat do 24 hodin po transfúzi kostní dřeně.

Jakmile byla překročena nejnižší hranice počtu (nadir) neutrofilů, měla by být denní dávka filgrastimu titrována podle počtu neutrofilů, jak je uvedeno v následující tabulce:

| Počet neutrofilů                                                                                                                        | Úprava dávky filgrastimu        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| $> 1,0 \times 10^9/l$ 3 po sobě následující dny                                                                                         | Snížit na 0,5 MIU (5 µg)/kg/den |
| Poté, jestliže ANC zůstane $> 1,0 \times 10^9/l$ po dobu dalších 3 po sobě následujících dní                                            | Ukončit léčbu filgrastimem      |
| Jestliže ANC poklesne pod $< 1,0 \times 10^9/l$ v průběhu léčby, dávkování filgrastimu by se mělo zvyšovat podle výše uvedeného postupu |                                 |

ANC = absolutní počet neutrofilů

### Mobilizace PBPC u pacientů léčených myelosupresivní nebo myeloablativní terapií s následnou autologní transplantací periferních kmenových (progenitorových) buněk

Doporučená dávka filgrastimu pro mobilizaci PBPC v monoterapii je 1,0 MIU (10 µg)/kg/den ve formě podkožní kontinuální infuze podávané 24 hodin nebo jednorázové podkožní injekce podávané jednou denně po dobu 5 až 7 po sobě následujících dní. Pro podání infúzí se filgrastim ředí do 20 ml 5% (50 mg/ml) roztoku glukózy (viz bod 6.6, ve kterém jsou uvedeny pokyny pro ředění). Časový rozvrh leukaferézy: jedna nebo dvě leukaferézy provedené 5. a 6. dne obvykle postačují. Za určitých okolností mohou být nezbytné ještě další leukaferézy. Dávkování filgrastimu je třeba dodržovat až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MIU (5 µg)/kg/den podávaná denně ve formě podkožních injekcí od prvního dne ukončení chemoterapie až do překročení očekávaného nejnižšího poklesu (nadiru) neutrofilů a návratu počtu neutrofilů do normálního rozmezí. Leukaferéza by měla být provedena v době, kdy se ANC pohybuje v rozmezí od  $< 0,5 \times 10^9/l$  do  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Pacientům, kteří nebyli léčeni extenzivní chemoterapií, stačí často jediná leukaferéza. V ostatních případech jsou doporučovány další leukaferézy.

### Mobilizace PBPC u normálních dárců před alogenní transplantací periferních kmenových (progenitorových) buněk

Zdravým dárcům by měl být filgrastim podáván kvůli mobilizaci PBPC podkožní injekcí obvykle v dávce 1,0 MIU (10 µg)/kg/den po dobu 4 až 5 po sobě následujících dní. Leukaferéza by měla být zahájena 5. den a může pokračovat do 6. dne, aby bylo možné odebrat  $4 \times 10^6$  buněk CD34<sup>+</sup> /kg tělesné hmotnosti příjemce.

### Pacienti s těžkou chronickou neutropenií (SCN)

#### *Vrozená (kongenitální) neutropenie*

Doporučená zahajovací dávka je 1,2 MIU (12 µg)/kg/den podkožní injekcí v jedné dávce nebo rozděleně do více dávek.

#### *Idiopatická nebo cyklická neutropenie*

Doporučená zahajovací dávka je 0,5 MIU (5 µg)/kg/den podkožní injekcí v jedné dávce nebo rozděleně do více dávek.

#### *Úprava dávky*

Filgrastim se podává denně podkožní injekcí až do té doby, než je dosažen a udržen počet neutrofilů vyšší než  $1,5 \times 10^9/l$ . Po dosažení odpovědi by měla být stanovena minimální účinná dávka, která by tento počet udržovala. K udržení přiměřeného počtu neutrofilů je zapotřebí dlouhodobé podávání přípravku. Po jednom až dvou týdnech léčby lze úvodní dávku zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na odpovědi pacienta. V dalším období může být dávka individuálně upravena každé 1-2 týdny, aby byl průměrný počet neutrofilů v rozmezí  $1,5 \times 10^9/l$  a  $10 \times 10^9/l$ . Při léčbě pacientů s těžkými infekcemi lze uvažovat i o rychlejším zvyšování dávky. 97% pacientů, u kterých byla v klinických hodnoceních zaznamenána odpověď, vykazovalo kompletní odpověď při dávkách 2,4 MIU (24 µg)/kg/den. Bezpečnost dlouhodobé léčby filgrastimem v dávce nad 2,4 MIU (24 µg)/kg/den u pacientů s SCN nebyla stanovena.

### Pacienti s HIV infekcí

#### *Dosažení reverze neutropenie*

Doporučená úvodní dávka filgrastimu je 0,1 MIU (1 µg)/kg/den, podávaná každý den subkutánní injekcí a titrovaná postupně do maximální dávky 0,4 MIU (4 µg)/kg/den, dokud není dosažen a udržen normální počet neutrofilů ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). V klinických hodnoceních odpovídalo na tuto dávku více než 90% pacientů, kteří dosáhli reverze neutropenie v mediánu 2 dní.

U malého počtu pacientů (< 10%) bylo nezbytné podávat až 1,0 MIU (10 µg)/kg/den k dosažení reverze neutropenie.

#### *Udržení normálního počtu neutrofilů*

Po dosažení reverze by měla být nastavena minimální účinná dávka přípravku nezbytná k udržení normálního počtu neutrofilů. Dávka 30 MIU (300 µg)/den podkožní injekcí je doporučována k zahájení úpravy dávkování. Může být zapotřebí dávku dále upravit podle pacientova ANC tak, aby byl počet neutrofilů  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Dávky 30 MIU (300 µg)/den podávané při klinických hodnoceních 1 až 7 dní v týdnu byly nezbytné k udržení ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$  při mediánu frekvence 3 dávky za týden. Pro udržení ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$  může být zapotřebí dlouhodobé podávání přípravku.

#### Specifické skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Klinických hodnocení s filgrastimem se sice zúčastnil menší počet pacientů v pokročilém věku, ale pro tuto skupinu pacientů nebylo provedeno žádné zvláštní klinické hodnocení a nelze tedy stanovit specifické doporučené dávkování.

##### *Pacienti s postižením ledvin nebo jater*

Farmakokinetický a farmakodynamický profil filgrastimu u pacientů s těžkým postižením funkce ledvin nebo jater byl v klinických hodnoceních podobný jako u normálních pacientů. V těchto případech není zapotřebí upravovat dávku přípravku.

##### *Použití u dětí se SCN a nádorovým onemocněním*

65% pacientů hodnocených v programu SCN bylo mladších 18 let. Účinnost léčby pro tuto věkovou skupinu, do které patřila většina pacientů s vrozenou (kongenitální) neutropenií, byla zřejmá. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v profilech bezpečnosti u dětských pacientů, kteří byli léčeni pro těžkou chronickou neutropenií.

Údaje získané z klinických hodnocení dětských pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou obdobné jak u dětí, tak i dospělých léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučené dávkování u dětí je stejné jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Zvláštní upozornění

Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec stanovených režimů dávkování (viz níže).

Filgrastim nesmí být podáván pacientům s těžkou vrozenou (kongenitální) neutropenií (Kostmanův syndrom) s abnormálním cytogenetickým nálezem (viz níže).

#### Zvláštní upozornění pro pacienty s myeloidní leukémií

##### *Růst maligních buněk*

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk *in vitro* a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu pacientům s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myelogenní leukémií nebyla dosud stanovena. Filgrastim není indikován k léčbě těchto onemocnění. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

Vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti přípravku u pacientů se sekundární AML je třeba v těchto případech podávat filgrastim se zvýšenou opatrností.

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu pacientům s *de novo* AML ve věku < 55 let s dobrým cytogenetickým nálezem (t(8;21), t(15;17), a inv(16)) nebyla dosud stanovena.

#### *Další zvláštní upozornění*

U pacientů s osteoporózou, kteří jsou léčeni kontinuálním podáváním filgrastimu po dobu delší než 6 měsíců, může být nezbytné monitorovat kostní denzitu.

Vzácně byly popsány nežádoucí účinky související s poškozením plic, a to hlavně intersticiální pneumonie po podání G-CSF. Pacienti s plicními infiltráty nebo pneumonií v anamnéze mohou být více rizikováni. Příznaky onemocnění dýchacího ústrojí, jako jsou kašel, horečka a dušnost, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením respiračních funkcí mohou být prvními známkami syndromu respiračního selhání (ARDS - Adult Respiratory Distress Syndrome). Podávání filgrastimu se musí v tomto případě ukončit a musí být zahájena příslušná léčba.

#### *Zvláštní upozornění u pacientů s nádorovým onemocněním*

##### *Leukocytóza*

U méně než 5% pacientů, kteří byli léčeni filgrastimem v dávce vyšší než 0,3 MIU/kg/den (3 µg/kg/den), byl pozorován počet bílých krvinek  $100 \times 10^9/l$  nebo vyšší. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, které by přímo souvisely s tímto stupněm leukocytózy. Nicméně, vzhledem k možnému riziku, které souvisí s těžkou leukocytózou, měl by být počet bílých krvinek během léčby filgrastimem pravidelně kontrolován. Jestliže počet leukocytů poté, co byla překročena očekávaná nejnižší hranice počtu leukocytů (nadir), přesáhne  $50 \times 10^9/l$ , léčba filgrastimem musí být ihned ukončena. Je-li filgrastim podáván kvůli mobilizaci PBPC, měla být léčba tímto přípravkem ukončena nebo dávka snížena, pokud počet leukocytů přesáhne  $70 \times 10^9/l$ .

##### *Rizika spojená se zvýšenými dávkami cytostatik*

Zvláštní opatrnosti je třeba při léčbě pacientů vysokými dávkami cytostatik, neboť u těchto pacientů nebylo prokázáno zlepšení výsledků léčby nádorového onemocnění. Zvýšené dávky cytostatik mohou vést ke zvýšené toxicitě s následným poškozením srdce, plic, kůže a neurologickými příznaky (viz předepsané informace o použití přípravků specifické chemoterapie).

Léčbou filgrastimem samotným nelze zabránit vzniku trombocytopenie a anémie, které se objevují jako následek myelosupresivní chemoterapie. Vzhledem k předpokládanému podávání vyšších dávek cytostatik (např. plné dávky podle předepsaného dávkovacího schématu) může být pacient více ohrožen trombocytopenií a anémií. Doporučuje se kontrolovat pravidelně počet krevních destiček a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat podávání jednotlivých dávek nebo kombinované chemoterapii přípravky, o kterých je známo, že mohou způsobovat těžkou trombocytopenii.

Podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC se projevilo zmírněním a zkrácením doby trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

#### *Další zvláštní upozornění*

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženým počtem myeloidních kmenových progenitorových buněk nebyly dosud hodnoceny. Filgrastim působí v první řadě na prekuzory neutrofilů s cílem zvýšit počet neutrofilů. Odpověď u pacientů se sníženým počtem prekuzorů neutrofilů může být proto oslabená (podobně jako u pacientů, kteří jsou léčeni extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u těch, kteří trpí nádorovou infiltrací kostní dřeně).

U pacientů léčených G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně byly uváděny případy nemoci vyvolané reakcí štěpu proti hostiteli (GvHD, graft versus host disease) a případy úmrtí (viz bod 5.1).

Zvýšení hemopoetické aktivity kostní dřeně jako odpovědi na léčbu růstovými faktory bylo spojeno s přechodnými pozitivními nálezy zobrazovacích vyšetření kostí. Toto je třeba vzít do úvahy při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

#### *Zvláštní upozornění pro pacienty podstupující mobilizaci periferních kmenových (progenitorových) buněk*

##### *Mobilizace*

Neexistuje žádné prospektivně randomizované srovnání dvou doporučených způsobů mobilizace (filgrastim v monoterapii nebo v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) ve stejné populaci pacientů. Stupeň variability mezi jednotlivými pacienty a mezi laboratorními analýzami buněk CD34<sup>+</sup> způsobuje, že přímé srovnání mezi různými hodnoceními je obtížné. Doporučit optimální způsob mobilizace je proto komplikované. Výběr vhodné mobilizační metody musí vycházet z celkového cíle léčby každého jednotlivého pacienta.

##### *Předchozí léčba cytotoxickými přípravky*

U pacientů, kteří nejprve podstoupili velmi agresivní myelosupresivní terapii, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku progenitorových buněk ( $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buněk/kg) nebo k urychlení obnovy krevních destiček na stejné úrovni.

Některé cytotoxické látky působí toxicky právě na krvetvorné progenitorové buňky a mohou nepříznivě ovlivnit jejich mobilizaci. Látky jako melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina, jsou-li podávány delší dobu před mobilizací progenitorových buněk, mohou snížit výtěžek mobilizace. Podávání melfalanu, karboplatiny nebo BCNU současně s filgrastimem působí pozitivně na mobilizaci progenitorových buněk.

Pokud se uvažuje o transfúzi periferních kmenových (progenitorových) buněk, je vhodné naplánovat jejich mobilizaci do počáteční fáze léčby. Před podáváním vysokých dávek cytostatik je třeba se u těchto pacientů zaměřit především na počet progenitorových buněk. Je-li jejich výtěžek nedostatečný (podle výše uvedených kritérií), měly by být zváženy jiné způsoby léčby, které podporu progenitorových buněk nevyžadují.

##### *Zhodnocení výtěžku progenitorových buněk*

Při hodnocení počtu získaných progenitorových buněk u pacientů léčených filgrastimem je třeba věnovat zvýšenou pozornost způsobu jejich kvantifikace. Výsledky průtokové cytometrie buněk CD34<sup>+</sup> se liší v závislosti na použité metodice a doporučení založená na počtech stanovených v jiných laboratořích by měla být interpretována velmi opatrně.

Statistická analýza poměru mezi počtem reinfundovaných buněk CD34<sup>+</sup> a rychlostí obnovy krevních destiček po vysokých dávkách cytostatik naznačuje komplexní, ale kontinuální vztah.

Hodnota doporučeného minimálního výtěžku  $2,0 \times 10^6$  buněk CD34<sup>+</sup> /kg je založena na publikovaných zkušenostech s odpovídající hematologickou obnovou. Uvedené hodnoty zřejmě koreluje s rychlejším zotavením, hodnoty pod touto hranicí jsou spojeny s pomalejším zotavením.

#### *Zvláštní upozornění pro dárce, kteří podstupují mobilizaci periferních kmenových (progenitorových) buněk*

Mobilizace PBPC nepřináší zdravým dárčům žádný přímý klinický užitek a měla by být vyhrazena pouze pro alogenní transplantaci kmenových buněk.

Mobilizaci PBPC lze provádět pouze u dárců, kteří splňují obvyklá klinická a laboratorní kritéria pro dárce kmenových buněk se zvláštním zřetelem na hodnoty hematologických vyšetření a možná infekční onemocnění.

Bezpečnost a účinnost filgrastimu u zdravých dárců ve věku < 16 let nebo > 60 let nebyla stanovena.

Přechodná trombocytopenie (počet krevních destiček <  $100 \times 10^9/l$ ) po podání filgrastimu a leukaferéze byla pozorována u 35% hodnocených subjektů. Pouze ve dvou případech byl zaznamenán počet destiček <  $50 \times 10^9/l$ , který byl přisuzován provedené leukaferéze.

Pokud je nezbytné provést více než jednu leukaferézu, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům, kteří mají před leukaferézou počet krevních destiček <  $100 \times 10^9/l$ ; obecně by se leukaferéza neměla provádět při počtu destiček <  $75 \times 10^9/l$ .

Leukaferéza by se dále neměla provádět u dárců užívajících antikoagulanty nebo u těch, kteří mají poruchu srážení krve.

V případě, že počet leukocytů překročí  $70 \times 10^9/l$ , mělo by být přerušeno podávání filgrastimu nebo snížena dávka.

Dárci, kterým byl podáván G-CSF kvůli mobilizaci PBPC, by měli být sledováni do doby, než se jejich hematologické hodnoty vrátí k normě.

U zdravých dárců byly v souvislosti s užíváním G-CSF pozorovány přechodné cytogenní změny. Význam těchto změn z hlediska vývoje hematologického nádorového onemocnění není znám. Sledování dlouhodobé bezpečnosti u dárců stále pokračuje. Riziko vzniku maligního myeloidního klonu nelze zcela vyloučit. Doporučuje se proto, aby centra provádějící aferézu systematicky sledovala dárce kmenových buněk po dobu alespoň 10 let z hlediska dlouhodobé monitorace bezpečnosti přípravku.

Po podání G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů) se běžně objevovaly asymptomatické případy splenomegalie, velmi vzácné byly případy ruptury sleziny u zdravých dárců a pacientů. Některé případy ruptury sleziny skončily fatálně. Je třeba proto pečlivě kontrolovat velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem) a na možnost ruptury sleziny pomýšlet u dárců a/nebo pacientů, kteří si stěžují na bolesti v levém podžebří nebo v levém rameni.

Po uvedení přípravku na trh byly u normálních dárců velmi vzácně hlášeny případy nežádoucích pulmonárních účinků (hemoptýza, plicní krvácení, plicní infiltráty, dyspnoe a hypoxie). V případě suspektních nebo potvrzených případů nežádoucích pulmonárních účinků se musí zvážit přerušení léčby filgrastimem a nasazení příslušné lékařské péče.

#### *Zvláštní upozornění pro příjemce alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem*

Z údajů, které jsou v současnosti dostupné, vyplývá, že imunologické interakce mezi alogenním PBPC štepem a příjemcem mohou být spojeny se zvýšeným rizikem akutní nebo chronické nemoci vyvolané GvHD ve srovnání s transplantací kostní dřeně.

#### *Zvláštní upozornění pro pacienty se SCN*

##### *Krevní obraz*

Je nezbytné pečlivě sledovat počet krevních destiček, a to zejména v průběhu prvních několika týdnů léčby filgrastimem. Je třeba zvážit možnost snížení dávky nebo přechodného vysazení filgrastimu u pacientů s trombocytopenií, t.j. při počtu krevních destiček trvale pod  $100\,000/mm^3$ .

Může docházet i k dalším změnám počtu krvinek včetně anémie a přechodného zvýšení počtu myeloidních progenitorových buněk. Tyto změny vyžadují pečlivé sledování krevního obrazu.

##### *Transformace do leukémie nebo myelodysplastického syndromu*

V případě těžké chronické neutropenie je třeba věnovat zvýšenou pozornost jejímu odlišení od jiných poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplasie a myeloidní leukémie. Před zahájením



léčby by měl být vyšetřen kompletní diferenciální krevní obraz, počet krevních destiček a morfologie kostní dřeně s určením karyotypu.

V průběhu klinických hodnocení byl u pacientů se SCN léčených filgrastimem zaznamenán malý počet případů (přibližně 3%) myelodysplastického syndromu nebo leukémie. Tento výskyt byl zjištěn pouze u pacientů s kongenitální neutropenií. Myelodysplastický syndrom (MDS) a leukémie jsou přirozenými komplikacemi tohoto onemocnění a jejich spojitost s podáváním filgrastimu je nejistá. Ve skupině čítající přibližně 12% pacientů, kteří měli na počátku léčby normální cytogenetický nálezn, byly při pravidelných vyšetřeních následně zjištěny abnormality včetně monosomie 7. chromozomu. Pokud se u pacientů se SCN rozvine abnormální cytogenetický nálezn, je třeba zvážit riziko a přínos další léčby filgrastimem; filgrastim musí být vysazen, dojde-li ke vzniku MDS nebo leukémie. V současné době není zcela jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů trpících SCN predisponuje tyto pacienty ke vzniku cytogenetických abnormalit, MDS nebo leukemické transformace. U těchto pacientů se doporučuje pravidelné (každých 12 měsíců) morfologické a cytogenetické vyšetření kostní dřeně.

#### *Další zvláštní upozornění*

Měly by být vyloučeny další příčiny přechodné neutropenie, jako jsou například virové infekce.

Zvětšení sleziny je přímým následkem léčby filgrastimem. U 31% pacientů, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, byla nalezena pohmatem zjistitelná splenomegalie. Zvětšení objemu sleziny určené radiograficky se objevovalo časně po zahájení léčby filgrastimem a mělo tendenci dále stagnovat. Snížení dávky vedlo ke zpomalení růstu sleziny nebo se zvětšování zastavilo. U 3% pacientů bylo nutné slezinu chirurgicky odstranit. Velikost sleziny by měla být pravidelně kontrolována. Ke zhodnocení abnormálního zvětšení sleziny by mělo stačit palpační vyšetření břicha.

U malého počtu pacientů se vyskytovala hematurie/proteinurie. Ke sledování těchto příznaků je nezbytný pravidelný rozbor moči.

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku novorozencům a pacientům s autoimunní neutropenií nebyla stanovena.

#### *Zvláštní upozornění pro pacienty s HIV infekcí*

##### *Krevní obraz*

Absolutní počet neutrofilů (ANC) by měl být pečlivě sledován, a to zejména během prvních týdnů po zahájení léčby filgrastimem. Někteří pacienti mohou na zahajovací dávku filgrastimu reagovat velmi rychle a značným zvýšením počtu neutrofilů. První 2 až 3 dny léčby filgrastimem se doporučuje kontrolovat ANC denně. V průběhu další léčby se doporučuje kontrolovat ANC nejméně dvakrát týdně během prvních dvou týdnů léčby a poté jednou za týden nebo jednou za dva týdny po dobu udržovací terapie. Při intermitentním podávání 30 MIU (300 µg) filgrastimu za den může docházet k výraznému kolísání počtu neutrofilů. K určení nejnížší hranice (nadiru) absolutního počtu neutrofilů se doporučuje odebírat krevní vzorky ke stanovení ANC bezprostředně před plánovaným podáním filgrastimu.

##### *Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčiv*

Léčbou samotným filgrastimem nelze předejít vzniku trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivní léčbou. Důsledkem případného podávání vysokých dávek nebo velkého počtu těchto přípravků zároveň s léčbou filgrastimem může být pro pacienta zvýšené riziko trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelně kontrolovat krevní obraz (viz výše).

##### *Infekce a maligní onemocnění vyvolávající myelosupresi*

Neutropenie může vzniknout následkem infekce oportunními mikroorganismy, infiltrujícími kostní dřeň, jakými je například *Mycobacterium avium*, nebo na podkladě maligních onemocnění, jako je lymfom. U pacientů, kterým byla zjištěna infekční infiltrace kostní dřeně nebo malignita, je třeba kromě podávání filgrastimu kvůli neutropenii také zvážit příslušnou léčbu základního onemocnění.

Účinky filgrastimu na neutropenii vyvolanou infekční infiltrací kostní dřeně nebo maligním onemocněním nebyly dostatečně zhodnoceny.

#### Zvláštní upozornění pro pacienty se srpkovitou anémií

U pacientů se srpkovitou anémií byly ve spojení s podáváním filgrastimu popsány vazo-okluzivní krize, v některých případech s fatálním koncem. Při úvaze o použití filgrastimu u pacientů se srpkovitou anémií by měl proto lékař postupovat velice opatrně a podrobně zvážit vzájemný poměr možných rizik a přínosů léčby.

#### Pomocné látky

Filgrastim ratiopharm obsahuje sorbitol. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktózy by přípravek neměli užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného ve stejný den s myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií nebyla definitivně stanovena. Vzhledem k citlivosti rychle se dělicích myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii není podání filgrastimu doporučováno v časovém období od 24 hodin před chemoterapií až 24 hodin po chemoterapii. Předběžné výsledky získané od malého počtu pacientů léčených filgrastimem současně s 5-fluorouracilem ukazují na možnost zhoršení neutropenie.

Případné interakce s jinými hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny nebyly dosud v rámci klinických hodnocení studovány.

Vzhledem k tomu, že lithium podporuje uvolňování neutrofilů, může při jeho podávání dojít k zesílení účinku filgrastimu. Přestože tato interakce nebyla formálně hodnocena, není k dispozici důkaz o její škodlivosti.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

O užívání filgrastimu těhotnými ženami nejsou k dispozici adekvátní data. V literatuře byl popsán transplacentární průnik filgrastimu u těhotných žen. Studie provedené na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidi nebylo stanoveno. V těhotenství by měl být filgrastim užíván pouze v naprosto nezbytných případech.

Není známo, zda filgrastim přechází do mateřského mléka. Přejít filgrastimu do mléka nebyl testován na zvířatech. Při rozhodování o případném přerušení kojení nebo ukončení užívání filgrastimu je nutno zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby filgrastimem pro matku.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Filgrastim má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Pokud se u pacienta vyskytne únavnost, doporučuje se opatrnosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

V klinických studiích bylo sledováno 541 pacientů s nádorovým onemocněním a 188 zdravých dobrovolníků užívajících Filgrastim ratiopharm. Bezpečnost přípravku Filgrastim ratiopharm zjištěná v těchto studiích odpovídala bezpečnosti referenčního přípravku použitého v těchto studiích.

Při léčbě filgrastimem byly podle zveřejněných informací pozorovány následující nežádoucí účinky s uvedenou frekvencí.

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z následujících údajů o frekvenci:

|               |                                          |
|---------------|------------------------------------------|
| Velmi časté:  | ≥1/10                                    |
| Časté:        | ≥1/100, <1/10                            |
| Méně časté:   | ≥1/1 000, <1/100                         |
| Vzácné:       | ≥1/10 000, <1/1 000                      |
| Velmi vzácné: | <1/10 000                                |
| Neznámé:      | Z dostupných údajů nebylo možné stanovit |

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

### Pacienti s nádorovým onemocněním

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl pozorován v souvislosti s podáváním doporučených dávek filgrastimu při klinických hodnoceních, byly bolesti pohybového systému mírné až střední intenzity, které se vyskytovaly u 10 % pacientů. U 3% pacientů byly tyto bolesti silné. Bolesti pohybového systému lze obvykle potlačit běžnými analgetiky. K méně častým nežádoucím účinkům patřily poruchy močení, především lehká až středně závažná dysurie.

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních nezvyšoval filgrastim incidenci nežádoucích účinků spojených s cytotoxickou chemoterapií. Nežádoucí účinky uváděné se stejnou frekvencí u pacientů léčených kombinací filgrastim/chemoterapie a placebo/chemoterapie byly: nevolnost a zvracení, alopecie, průjem, únava, nechutenství, záněty sliznic, bolesti hlavy, kašel, kožní vyrážka, bolesti na hrudi, celková slabost, bolest v krku, zácpa a blíže nespecifikované bolesti.

Reverzibilní a na dávce závislé mírné až střední zvýšení laktátdehydrogenázy (LDH), alkalické fosfatázy, sérové hladiny kyseliny močové a  $\gamma$ -glutamyl transferázy (GGT) bylo při léčbě doporučenými dávkami filgrastimu zaznamenáno přibližně u 50%, 35%, 25%, respektive 10% pacientů.

Ojedinele byly uváděny přechodné poklesy krevního tlaku nevyžadující klinickou léčbu.

U pacientů léčených G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny případy GvHD a případy úmrtí (viz bod 5.1).

Cévní onemocnění včetně venookluzivní choroby a poruch bilance tekutin byly uváděny ojedinele u pacientů léčených vysokými dávkami cytostatik a následnou autologní transplantací kostní dřeně. Příčinná souvislost s podáváním filgrastimu nebyla stanovena.

U pacientů léčených filgrastimem byly velmi vzácně zaznamenány případy výskytu kožní vaskulitidy. Mechanismus vzniku této vaskulitidy u pacientů, kterým je podáván filgrastim, není znám.

Ojedinele byl hlášen výskyt Sweetova syndromu (Sweetova choroba – akutní febrilní neutrofilní dermatóza). Protože však značné procento těchto pacientů trpělo leukémií, která bývá doprovázena Sweetovým syndromem, kauzální vztah k léčbě filgrastimem nebyl prokázán.

U pacientů s rakovinou léčených filgrastimem byla uváděna pseudodna.

V individuálních případech byla zaznamenána exacerbace revmatoidní artritidy.

Vzácně byl uváděn výskyt nežádoucích účinků souvisejících s poškozením plic typu intersticiální pneumonie, plicního otoku a plicních infiltrátů s následným rozvojem respiračního selhání nebo syndromem dechové tísně dospělých (ARDS), které může být fatální (viz bod 4.4).

Alergické reakce: U pacientů, kterým byl podáván filgrastim, byl v úvodu léčby či v jejím průběhu popsán výskyt alergických reakcí různých typů včetně anafylaxe, vyrážky, kopřivky, angioedému, dyspnoe a hypotenze. Celkově byla hlášení častější po i.v. podání. V některých případech se tyto reakce znovu vyskytly při opětovném zahájení léčby, což naznačuje tak příčinnou souvislost. Filgrastim by neměl být vůbec podáván pacientům s anamnézou prodělaných závažných alergických reakcí.

U pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny izolované případy vazookluzivní krize (viz bod 4.4).

| <b>Orgánový systém</b>                                              | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                           |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>                                 | Velmi časté      | Zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení LDH, zvýšení kyseliny močové |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                                    | Časté            | Bolest hlavy                                                      |
| <i>Cévní poruchy</i>                                                | Vzácné           | Cévní poruchy                                                     |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>                   | Časté            | Kašel, bolesti v krku                                             |
|                                                                     | Velmi vzácné     | Plicní infiltráty                                                 |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                                   | Velmi časté      | Nevolnost/zvracení                                                |
|                                                                     | Časté            | Zácpa, nechutenství, průjem, mukositis                            |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>                               | Velmi časté      | Zvýšení GGT                                                       |
| <i>Poruchy kůže a podkoží</i>                                       | Časté            | Alopecie, vyrážka                                                 |
|                                                                     | Velmi vzácné     | Sweetův syndrom, kožní vaskulitida                                |
| <i>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</i>                  | Velmi časté      | Bolest na hrudi, bolesti pohybového systému                       |
|                                                                     | Velmi vzácné     | Exacerbace revmatoidní artritidy                                  |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>                               | Velmi vzácné     | Poruchy močení                                                    |
| <i>Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</i> | Časté            | Únava, celková slabost                                            |
|                                                                     | Méně časté       | Bližší nespecifikovaná bolest                                     |
|                                                                     | Velmi vzácné     | Alergické reakce                                                  |

#### Nežádoucí účinky u zdravých dárců s mobilizací periferních kmenových (progenitorových) buněk

Nejčastěji uváděným nežádoucím účinkem byly přechodné bolesti pohybového systému mírné až střední intenzity. Leukocytóza (počet bílých krvinek (WBC)  $> 50 \times 10^9/l$ ) byla zaznamenána u 41% dárců a přechodná trombocytopenie (počet krevních destiček  $< 100 \times 10^9/l$ ) po podání filgrastimu a leukaferéze se vyskytovala u 35% dárců.

Přechodné, lehké zvýšení alkalické fosfatázy, LDH, SGOT (sérum glutamo-oxaloctová transamináza) a kyseliny močové bylo popsáno u zdravých dárců, kterým byl podáván filgrastim; tyto nálezy neměly klinickou odezvu.

Exacerbace příznaků artritidy byla pozorována velmi vzácně.

Velmi vzácné byly také příznaky naznačující alergické reakce.

Bolesti hlavy, které jsou přičítány podávání filgrastimu, byly popsány v klinických hodnoceních dárců PBPC.

U zdravých dárců byl často zaznamenán výskyt splenomegalie, obvykle však bezpříznakové. Velmi vzácně byly popsány případy ruptury sleziny u zdravých dárců a pacientů po podávání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) (viz bod 4.4).

V rámci postmarketinkových zkušeností byly u normálních dárců byly hlášeny případy nežádoucích pulmonárních účinků (hemoptýza, plicní krvácení, plicní infiltráty, dyspnoe a hypoxie), (viz bod 4.4).

| <b>Orgánový systém</b>                                               | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                  |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>                           | Velmi časté      | Leukocytóza, trombocytopenie             |
|                                                                      | Méně časté       | Poruchy sleziny                          |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>                                  | Časté            | Zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení LDH |
|                                                                      | Méně časté       | Zvýšení AST, hyperurikémie               |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                                     | Velmi časté      | Bolest hlavy                             |
| <i>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</i>                   | Velmi časté      | Bolesti pohybového systému               |
|                                                                      | Méně časté       | Exacerbace revmatoidní artritidy         |
| <i>Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</i> | Méně časté       | Závažná alergická reakce                 |

#### Nežádoucí účinky u pacientů se SCN

Frekvence nežádoucích účinků, které byly popsány v souvislosti s léčbou filgrastimem u pacientů se SCN, se postupem času snižovala.

Nejčastějšími nežádoucími účinky přisuzovanými filgrastimu byly bolesti kostí a obecně bolesti pohybového systému.

K dalším pozorovaným nežádoucím účinkům patřilo zvětšení sleziny, v menšině případů progresivní, a trombocytopenie. Bolesti hlavy a průjem byly zaznamenány krátce po zahájení léčby filgrastimem u méně než 10% pacientů. Popsána byla také anémie a případy epistaxe.

Přechodné zvýšení sérové hladiny kyseliny močové, laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy nebylo doprovázeno klinickými příznaky. Bylo zaznamenáno také přechodné mírné snížení glykémie.

Nežádoucí účinky pravděpodobně související s léčbou filgrastimem, které se vyskytují u < 2% pacientů s SCN byly: reakce v místě vpichu injekce, bolest hlavy, hepatomegalie, bolesti kloubů, alopecie, osteoporóza a kožní vyrážka.

Při dlouhodobé léčbě byla u 2% pacientů s SCN zjištěna kožní vaskulitida. Velmi zřídka došlo k výskytu proteinurie/hematurie.

| <b>Orgánový systém</b>                             | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                   |
|----------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>         | Velmi časté      | Anémie, splenomegalie                                                     |
|                                                    | Časté            | Trombocytopenie                                                           |
|                                                    | Méně časté       | Poruchy sleziny                                                           |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>                | Velmi časté      | Snížení glykémie, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení LDH, hyperurikémie |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                   | Časté            | Bolest hlavy                                                              |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>  | Velmi časté      | Epistaxe                                                                  |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                  | Časté            | Průjem                                                                    |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>              | Časté            | Hepatomegalie                                                             |
| <i>Poruchy kůže a podkoží</i>                      | Časté            | Alopecie, kožní vaskulitida, bolest v místě vpichu, vyrážka               |
| <i>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</i> | Velmi časté      | Bolesti pohybového systému                                                |
|                                                    | Časté            | Osteoporóza                                                               |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>              | Méně časté       | Haematurie, proteinurie                                                   |

#### Nežádoucí účinky u pacientů s infekcí HIV

Jedinými nežádoucími účinky, které byly pozorovány v souvislosti s podáváním doporučených dávek filgrastimu při klinických hodnoceních, byly bolesti pohybového systému, především bolesti kostí mírné až střední intenzity a bolesti svalů. Incidence těchto případů byla podobná jako u pacientů s nádorovým onemocněním.

Zvětšení sleziny související s léčbou filgrastimem se vyskytovalo u < 3% pacientů. Ve všech případech se jednalo o mírné až střední zvětšení, diagnostikované fyzikálním vyšetřením. Klinický průběh byl vždy benigní; u žádného pacienta nebyl zjištěn hypersplenismus a žádný pacient nemusel podstoupit splenektomii. Vzhledem k tomu, že zvětšení sleziny bývá u pacientů infikovaných HIV časté a objevuje se v různém stupni u pacientů s AIDS, je souvislost s léčbou filgrastimem nejasná.

| Orgánový systém                             | Frekvence   | Nežádoucí účinek           |
|---------------------------------------------|-------------|----------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému         | Časté       | Poruchy sleziny            |
| Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně | Velmi časté | Bolesti pohybového systému |

#### 4.9 Předávkování

Nebyly popsány žádné příznaky předávkování.

Ukončení léčby filgrastimem vede obvykle k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% během 1 až 2 dnů, jejich návrat do normy trvá 1 až 7 dnů.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Faktory stimulující kolonie, ATC kód: L03AA02

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Filgrastim ratiopharm, obsahující rekombinantní methionyl humánní G-CSF (filgrastim), způsobuje během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi spolu s lehkým zvýšením monocytů. U některých pacientů s SCN může filgrastim také vyvolávat mírné zvýšení počtu cirkulujících eosinofilů a bazofilů, vzhledem k jejich počátečním hodnotám; někteří tito pacienti mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před zahájením léčby. Zvýšení počtu neutrofilů je v rozsahu doporučeného dávkování závislé na dávce. Neutrofilové tvořené v lidském těle po podání filgrastimu mají normální nebo zesílenou funkci, jak bylo prokázáno testy chemotaktických a fagocytárních funkcí. Ukončení léčby filgrastimem vede obvykle k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% během 1 až 2 dní, jejich návrat do normy trvá 1 až 7 dní.

Podávání filgrastimu pacientům léčených cytotoxickou chemoterapií vede k signifikantnímu poklesu incidence, závažnosti a doby trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Léčba filgrastimem významně zkracuje dobu trvání febrilní neutropenie, užívání antibiotik a hospitalizace po chemoterapii pro akutní myelogení leukémii nebo po myeloablativní léčbě s následnou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a průkazných infekcí snížena nebyla. Doba horečky se nezkrátila u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně.

Užívání filgrastimu, ať už samotného nebo po chemoterapii, mobilizuje hematopoetické kmenové (progenitorové) buňky (*peripheral blood progenitor cells* - PBPC) do periferní krve. Tyto autologní PBPC mohou být odebrány a podávány zpět infúzí po léčbě vysokými dávkami cytotoxických přípravků, buď místo transplantace kostní dřeně nebo jako její doplněk. Infuze PBPC urychluje obnovu krvetvorby, zkracuje tím dobu, po kterou trvá riziko krvácivých komplikací a snižuje spotřebu transfúzí krevních destiček.

U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem došlo podstatně rychleji k obnově hematologických parametrů, což vedlo k významnému zkrácení doby neléčené obnovy počtu krevních destiček v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící použití G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně u pacientů s akutními leukémiemi ukazovala na zvýšené riziko GvHD, mortality související s léčbou (treatment related mortality, TRM) a mortality po podání G-CSF. V samostatné retrospektivní mezinárodní studii s pacienty s akutní a chronickou myelogenní leukémií nebyl pozorován žádný účinek ohledně rizika GvHD, TRM a mortality. Metaanalýza výsledků studií alogenních transplantátů, včetně výsledků devíti prospektivních randomizovaných studií, 8 retrospektivních studií a 1 studie případů a kontrol, neodhalila účinek na riziko vzniku akutní GvHD, chronické GvHD nebo na předčasnou mortalitu v souvislosti s léčbou.

| <b>Relativní riziko (95 % CI) GvHD a TRM po léčbě s G-CSF po transplantaci kostní dřeně</b>                                                                                                                                 |                                |              |                                  |                       |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------|
| <i>Publikace</i>                                                                                                                                                                                                            | <i>Období provádění studie</i> | <i>Počet</i> | <i>Akutní GvHD, stupeň II-IV</i> | <i>Chronická GvHD</i> | <i>TRM</i>           |
| Metaanalýza (2003)                                                                                                                                                                                                          | 1986-2001 <sup>a</sup>         | 1198         | 1,08<br>(0,87; 1,33)             | 1,02<br>(0,82; 1,26)  | 0,70<br>(0,38; 1,31) |
| Evropská retrospektivní studie (2004)                                                                                                                                                                                       | 1992-2002 <sup>b</sup>         | 1789         | 1,33<br>(1,08; 1,64)             | 1,29<br>(1,02; 1,61)  | 1,73<br>(1,30; 2,32) |
| Mezinárodní retrospektivní studie (2006)                                                                                                                                                                                    | 1995-2000 <sup>b</sup>         | 2110         | 1,11<br>(0,86; 1,42)             | 1,10<br>(0,86; 1,39)  | 1,26<br>(0,95; 1,67) |
| <sup>a</sup> Analýza obsahuje studie zahrnující transplantáty kostní dřeně v tomto období; některé studie používající GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, faktor stimulující granulocyty a makrofágy) |                                |              |                                  |                       |                      |
| <sup>b</sup> Analýza zahrnuje pacienty s transplantací kostní dřeně v tomto období                                                                                                                                          |                                |              |                                  |                       |                      |

Podávání filgrastimu zdravým dárčům k mobilizaci PBPC před alogenní transplantací PBPC umožňuje získat  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buněk/kg tělesné váhy u většiny dárčů po dvou leukaferézách. Zdravým dárčům je subkutánně podávána dávka 10 µg/kg/den po dobu 4 až 5 po sobě následujících dní.

Podávání filgrastimu pacientům (dětem nebo dospělým) se SCN (těžká vrozená, cyklická a idiopatická neutropenie) vede k přetrvávajícímu zvýšení absolutního počtu neutrofilů v periferní krvi a sníženému počtu infekčních komplikací a souvisejících stavů.

Podávání filgrastimu pacientům infikovaným HIV vede k udržení normálního počtu neutrofilů, což umožňuje podávání antivirových a/nebo dalších myelosupresivních léčiv podle plánovaného schématu dávkování. Nejsou důkazy o tom, že by u pacientů infikovaných HIV docházelo ke zvýšené replikaci HIV.

Tak jako jiné hematopoetické růstové faktory, G-CSF vykazuje *in vitro* stimulační vlastnosti na lidských endoteliálních buňkách.

Účinnost a bezpečnost přípravku Filgrastim ratiopharm byla testována v randomizovaných studiích fáze III pro nádorové onemocnění prsu plic a ne Hodgkinův lymfom. Mezi přípravkem Filgrastim ratiopharm a referenčním přípravkem nebyly významné rozdíly z hlediska délky trvání těžké neutropenie a výskytu febrilní neutropenie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Randomizované zaslepené zkřížené studie s jednou dávkou provedené u 196 zdravých dobrovolníků ukázaly, že farmakokinetický profil přípravku Filgrastim ratiopharm při subkutánním a intravenózním podání je srovnatelný s farmakokinetickým profilem referenčního přípravku.

Clearance filgrastimu probíhá podle farmakokinetiky prvního řádku po subkutánním i intravenózním podání. Poločas sérové eliminace filgrastimu je přibližně 3,5 hodiny při rychlosti clearance přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální podávání filgrastimu v infúzi po dobu až 28 dní pacientům v rekonvalescenci po autologní transplantaci kostní dřeně nevedlo k akumulaci filgrastimu, přičemž poločas eliminace byl srovnatelný po celou dobu podávání. Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace, ať je podán intravenózně nebo subkutánně. Po subkutánním podání doporučených dávek přetrvávaly sérové koncentrace nad 10 ng/ml po dobu 8 až 16 hodin. Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

U pacientů s nádorovým onemocněním byl farmakokinetický profil přípravku Filgrastim ratiopharm a referenčního přípravku srovnatelný při jednom i opakovaném subkutánním podání.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Podle neklinických údajů získaných na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a místní snášenlivosti nevykazuje přípravek žádná rizika specifická pro člověka.

Předklinické údaje získané z konvenčních studií zkoumajících toxicitu opakovaného podávání přípravku potvrdily předpokládané farmakologické účinky včetně zvýšení počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární hematopoiezy a zvětšení sleziny.

Nebyly pozorovány žádné účinky na plodnost potkaních samců a samic ani na gestaci u potkaních samic. Studie na potkanech a králících nepodaly důkaz o teratogenitě filgrastimu. U králíků byla zaznamenána vyšší incidence potratů, ale nebyly pozorovány žádné malformace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina octová ledová  
Chlorid sodný  
Sorbitol  
Polysorbát 80  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Filgrastim ratiopharm se nesmí ředit roztokem chloridu sodného.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Rozpuštěný filgrastim se může adsorbovat na skle a plastech, pokud není naředěný, jak je uvedeno v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit ihned po naředění. Jestliže není použit ihned, doba použitelnosti naředěného přípravku a podmínky jeho



uchovávání před použitím podléhá odpovědnosti uživatele a neměly by obvykle překračovat 24 hodin při 2 až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky pro uchovávání naředěného přípravku viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka vyrobená ze skla typu I s trvale připojenou injekční jehlou z nerezavějící oceli.

Balení obsahuje 1, 5 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml injekčního nebo infuzního roztoku nebo společné balení obsahuje 10 (2 balení po 5) předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml injekčního nebo infuzního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Návod na použití přípravku, zacházení s ním a jeho likvidaci**

Pokud je třeba, může být Filgrastim ratiopharm ředěn 5% (50 mg/l) roztokem glukózy.

V žádném případě se nedoporučuje ředění na výslednou koncentraci nižší než 0,2 MIU (2 µg)/ml.

Roztok přípravku před podáním prohlédněte. Použít lze jen čiré roztoky bez volných částic.

Při léčbě filgrastimem naředěným do koncentrace nižší než 1,5 MIU (15 µg)/ml je třeba do roztoku přidat lidský albumin (HSA) až do výsledné koncentrace 2 mg/ml.

Například: v připravené injekci o obsahu 20 ml s celkovou dávkou filgrastimu nižší než 30 MIU (300 µg) by mělo být přidáno 0,2 ml lidského albuminu v koncentraci 200 mg/ml (20%).

Pokud je Filgrastim ratiopharm naředěný 5% roztokem glukózy, je kompatibilní se sklem a řadou plastických materiálů včetně PVC, polyolefinu (kopolymer polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Filgrastim ratiopharm neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou injekce přípravku Filgrastim ratiopharm určeny pouze k jednorázovému použití.

Náhodné vystavení teplotám pod bodem mrazu nemá nepříznivý vliv na stabilitu přípravku Filgrastim ratiopharm.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/08/449/001

EU/1/08/449/002

EU/1/08/449/003

EU/1/08/449/004

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

15.09.2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku najdete na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekční nebo infúzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního nebo infúzního roztoku obsahuje 60 milionů mezinárodních jednotek [MIU] (600 µg) filgrastimum.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum v množství 48 MIU (480 µg) v 0,8 ml roztoku pro injekci nebo infúzi (60 MIU/ml, 600 µg/ml).

Filgrastim (rekombinantní methionyl, humánní růstový faktor stimulující kolonie granulocytů) byl vyroben pomocí r-DNA technologie na *Escherichia coli* (K802).

Pomocné látky: Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu.  
Seznam všech pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infúzní roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Filgrastim ratiopharm je určen ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení období neutropenie u pacientů léčených myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně, kteří jsou považováni za zvýšeně ohrožené těžkou prolongovanou neutropenií. Bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou obdobné jak u dospělých, tak i u dětí, léčených cytotoxickou chemoterapií.

Filgrastim ratiopharm je indikován k mobilizaci periferních kmenových (progenitorových) buněk (peripheral blood progenitor cells - PBPC).

Dlouhodobé podávání přípravku Filgrastim ratiopharm je indikováno ke zvýšení počtu neutrofilů a snížení četnosti výskytu a délky trvání infekčních komplikací u dospělých pacientů nebo dětí s těžkou vrozenou (kongenitální), cyklickou nebo idiopatickou neutropenií, kteří mají ANC (absolutní počet neutrofilů)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  a těžké nebo opakované infekce v anamnéze.

Filgrastim ratiopharm je určen k léčbě přetrvávající neutropenie (ANC nižší nebo roven  $1,0 \times 10^9/l$ ) u pacientů s pokročilou formou HIV infekce, aby se omezilo riziko bakteriálních infekcí tam, kde nejsou vhodné další možnosti léčby neutropenie.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Zvláštní požadavky

Léčba filgrastimem by měla probíhat pouze ve spolupráci s hematologickým a onkologickým pracovištěm (které má zkušenosti s podáváním faktoru stimulujícího kolonie granulocytů - G-CSF) a

pouze na těch pracovištích, která mají k dispozici nezbytné diagnostické vybavení. Mobilizace a aferéza by se měla provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickými pracovišti, které má dostatečnou zkušenost s touto léčbou a které je schopno správně monitorovat krvetvorné kmenové (progenitorové) buňky.

#### Zavedená cytotoxická chemoterapie

Doporučené dávkování filgrastimu je 0,5 MIU (5 µg)/kg/den. První dávka filgrastimu by neměla být podána dříve než 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Filgrastim může být podáván denně podkožní injekcí nebo rozředěný v 5% roztoku glukózy (50 mg/ml) a aplikovaný intravenózní infúzí po dobu 30 minut (viz níže, bod 6.6, ve kterém jsou uvedeny pokyny pro ředění).

Ve většině případů je upřednostňován subkutánní způsob podání. Výsledky klinického hodnocení, které posuzovalo efekt jednorázové dávky, ukázaly, že intravenózní podání může zkrátit dobu účinku přípravku. Klinický význam těchto zjištění pro opakované podávání není jasný. Výběr způsobu podání přípravku by měl záviset na individuálních klinických okolnostech. V randomizovaných klinických hodnoceních byl přípravek podáván subkutánně v dávce 23 MIU (230 µg)/m<sup>2</sup>/den (4,0 až 8,4 µg/kg/den).

Denní podávání filgrastimu by mělo pokračovat až do doby, než je překonána nejnižší očekávaná hranice počtu (nadir) neutrofilů a než se jejich počet vrátí zpět do normálního rozmezí. Předpokládá se, že po zavedené chemoterapii solidních nádorů, lymfomů a lymfoidních leukémií, bude léčba podle těchto kritérií trvat až 14 dní. Léčba po indukční a konsolidační terapii akutní myeloidní leukémie může být podstatně delší, (až 38 dní) v závislosti na druhu, dávce a časovém rozvrhu použité cytotoxické terapie.

U pacientů, kteří jsou léčeni cytotoxickou chemoterapií, bývá pozorován typický přechodný vzestup počtu neutrofilů 1 až 2 dny po zahájení léčby filgrastimem. K dosažení trvalé odpovědi na léčbu však nesmí být podávání filgrastimu ukončeno dříve, než je překonána očekávaná nejnižší hranice počtu neutrofilů (nadir) a než se počet neutrofilů vrátí do normálního rozmezí. Předčasné ukončení léčby filgrastimem před očekávaným nejnižším poklesem počtu (nadirem) neutrofilů se nedoporučuje.

#### Pacienti léčení myeloablativní terapií a následnou transplantací kostní dřeně

Doporučená úvodní dávka filgrastimu je 1,0 MIU (10 µg)/kg/den ve formě infuze podávané intravenózně 30 minut nebo 24 hodin, případně 1,0 MIU (10 µg)/kg/den ve formě kontinuální subkutánní infuze po dobu 24 hodin. Filgrastim se ředí do 20 ml 50mg/ml (5%) roztoku glukózy (viz bod 6.6, ve kterém jsou uvedeny pokyny pro ředění).

První dávka filgrastimu by neměla být podána dříve než za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a měla by se podat do 24 hodin po transfúzi kostní dřeně.

Jakmile byla překročena nejnižší hranice počtu (nadir) neutrofilů, měla by být denní dávka filgrastimu titrována podle počtu neutrofilů, jak je uvedeno v následující tabulce:

| Počet neutrofilů                                                                                                                        | Úprava dávky filgrastimu        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| $> 1,0 \times 10^9/l$ 3 po sobě následující dny                                                                                         | Snížit na 0,5 MIU (5 µg)/kg/den |
| Poté, jestliže ANC zůstane $> 1,0 \times 10^9/l$ po dobu dalších 3 po sobě následujících dní                                            | Ukončit léčbu filgrastimem      |
| Jestliže ANC poklesne pod $< 1,0 \times 10^9/l$ v průběhu léčby, dávkování filgrastimu by se mělo zvyšovat podle výše uvedeného postupu |                                 |

ANC = absolutní počet neutrofilů

### Mobilizace PBPC u pacientů léčených myelosupresivní nebo myeloablativní terapií s následnou autologní transplantací periferních kmenových (progenitorových) buněk

Doporučená dávka filgrastimu pro mobilizaci PBPC v monoterapii je 1,0 MIU (10 µg)/kg/den ve formě podkožní kontinuální infuze podávané 24 hodin nebo jednorázové podkožní injekce podávané jednou denně po dobu 5 až 7 po sobě následujících dní. Pro podání infúzí se filgrastim ředí do 20 ml 5% (50 mg/ml) roztoku glukózy (viz bod 6.6, ve kterém jsou uvedeny pokyny pro ředění). Časový rozvrh leukaferézy: jedna nebo dvě leukaferézy provedené 5. a 6. dne obvykle postačují. Za určitých okolností mohou být nezbytné ještě další leukaferézy. Dávkování filgrastimu je třeba dodržovat až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MIU (5 µg)/kg/den podávaná denně ve formě podkožních injekcí od prvního dne ukončení chemoterapie až do překročení očekávaného nejnižšího poklesu (nadiru) neutrofilů a návratu počtu neutrofilů do normálního rozmezí. Leukaferéza by měla být provedena v době, kdy se ANC pohybuje v rozmezí od  $< 0,5 \times 10^9/l$  do  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Pacientům, kteří nebyli léčeni extenzivní chemoterapií, stačí často jediná leukaferéza. V ostatních případech jsou doporučovány další leukaferézy.

### Mobilizace PBPC u normálních dárců před alogenní transplantací periferních kmenových (progenitorových) buněk

Zdravým dárcům by měl být filgrastim podáván kvůli mobilizaci PBPC podkožní injekcí obvykle v dávce 1,0 MIU (10 µg)/kg/den po dobu 4 až 5 po sobě následujících dní. Leukaferéza by měla být zahájena 5. den a může pokračovat do 6. dne, aby bylo možné odebrat  $4 \times 10^6$  buněk CD34<sup>+</sup> /kg tělesné hmotnosti příjemce.

### Pacienti s těžkou chronickou neutropenií (SCN)

#### *Vrozená (kongenitální) neutropenie*

Doporučená zahajovací dávka je 1,2 MIU (12 µg)/kg/den podkožní injekcí v jedné dávce nebo rozděleně do více dávek.

#### *Idiopatická nebo cyklická neutropenie*

Doporučená zahajovací dávka je 0,5 MIU (5 µg)/kg/den podkožní injekcí v jedné dávce nebo rozděleně do více dávek.

#### *Úprava dávky*

Filgrastim se podává denně podkožní injekcí až do té doby, než je dosažen a udržen počet neutrofilů vyšší než  $1,5 \times 10^9/l$ . Po dosažení odpovědi by měla být stanovena minimální účinná dávka, která by tento počet udržovala. K udržení přiměřeného počtu neutrofilů je zapotřebí dlouhodobé podávání přípravku. Po jednom až dvou týdnech léčby lze úvodní dávku zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na odpovědi pacienta. V dalším období může být dávka individuálně upravena každé 1-2 týdny, aby byl průměrný počet neutrofilů v rozmezí  $1,5 \times 10^9/l$  a  $10 \times 10^9/l$ . Při léčbě pacientů s těžkými infekcemi lze uvažovat i o rychlejšímu zvyšování dávky. 97% pacientů, u kterých byla v klinických hodnoceních zaznamenána odpověď, vykazovalo kompletní odpověď při dávkách 2,4 MIU (24 µg)/kg/den. Bezpečnost dlouhodobé léčby filgrastimem v dávce nad 2,4 MIU (24 µg)/kg/den u pacientů s SCN nebyla stanovena.

### Pacienti s HIV infekcí

#### *Dosažení reverze neutropenie*

Doporučená úvodní dávka filgrastimu je 0,1 MIU (1 µg)/kg/den, podávaná každý den subkutánní injekcí a titrovaná postupně do maximální dávky 0,4 MIU (4 µg)/kg/den, dokud není dosažen a udržen normální počet neutrofilů ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). V klinických hodnoceních odpovídalo na tuto dávku více než 90% pacientů, kteří dosáhli reverze neutropenie v mediánu 2 dní.

U malého počtu pacientů (< 10%) bylo nezbytné podávat až 1,0 MIU (10 µg)/kg/den k dosažení reverze neutropenie.

#### *Udržení normálního počtu neutrofilů*

Po dosažení reverze by měla být nastavena minimální účinná dávka přípravku nezbytná k udržení normálního počtu neutrofilů. Dávka 30 MIU (300 µg)/den podkožní injekcí je doporučována k zahájení úpravy dávkování. Může být zapotřebí dávku dále upravit podle pacientova ANC tak, aby byl počet neutrofilů  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Dávky 30 MIU (300 µg)/den podávané při klinických hodnoceních 1 až 7 dní v týdnu byly nezbytné k udržení ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$  při mediánu frekvence 3 dávky za týden. Pro udržení ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$  může být zapotřebí dlouhodobé podávání přípravku.

#### Specifické skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Klinických hodnocení s filgrastimem se sice zúčastnil menší počet pacientů v pokročilém věku, ale pro tuto skupinu pacientů nebylo provedeno žádné zvláštní klinické hodnocení a nelze tedy stanovit specifické doporučené dávkování.

##### *Pacienti s postižením ledvin nebo jater*

Farmakokinetický a farmakodynamický profil filgrastimu u pacientů s těžkým postižením funkce ledvin nebo jater byl v klinických hodnoceních podobný jako u normálních pacientů. V těchto případech není zapotřebí upravovat dávku přípravku.

##### *Použití u dětí se SCN a nádorovým onemocněním*

65% pacientů hodnocených v programu SCN bylo mladších 18 let. Účinnost léčby pro tuto věkovou skupinu, do které patřila většina pacientů s vrozenou (kongenitální) neutropenií, byla zřejmá. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v profilech bezpečnosti u dětských pacientů, kteří byli léčeni pro těžkou chronickou neutropenií.

Údaje získané z klinických hodnocení dětských pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou obdobné jak u dětí, tak i dospělých léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučené dávkování u dětí je stejné jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Zvláštní upozornění

Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec stanovených režimů dávkování (viz níže).

Filgrastim nesmí být podáván pacientům s těžkou vrozenou (kongenitální) neutropenií (Kostmanův syndrom) s abnormálním cytogenetickým nálezem (viz níže).

#### Zvláštní upozornění pro pacienty s myeloidní leukémií

##### *Růst maligních buněk*

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk *in vitro* a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu pacientům s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myelogenní leukémií nebyla dosud stanovena. Filgrastim není indikován k léčbě těchto onemocnění. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

Vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti přípravku u pacientů se sekundární AML je třeba v těchto případech podávat filgrastim se zvýšenou opatrností.

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu pacientům s *de novo* AML ve věku < 55 let s dobrým cytogenetickým nálezem (t(8;21), t(15;17), a inv(16)) nebyla dosud stanovena.

#### *Další zvláštní upozornění*

U pacientů s osteoporózou, kteří jsou léčeni kontinuálním podáváním filgrastimu po dobu delší než 6 měsíců, může být nezbytné monitorovat kostní denzitu.

Vzácně byly popsány nežádoucí účinky související s poškozením plic, a to hlavně intersticiální pneumonie po podání G-CSF. Pacienti s plicními infiltráty nebo pneumonií v anamnéze mohou být více rizikováni. Příznaky onemocnění dýchacího ústrojí, jako jsou kašel, horečka a dušnost, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením respiračních funkcí mohou být prvními známkami syndromu respiračního selhání (ARDS - Adult Respiratory Distress Syndrome). Podávání filgrastimu se musí v tomto případě ukončit a musí být zahájena příslušná léčba.

#### *Zvláštní upozornění u pacientů s nádorovým onemocněním*

##### *Leukocytóza*

U méně než 5% pacientů, kteří byli léčeni filgrastimem v dávce vyšší než 0,3 MIU/kg/den (3 µg/kg/den), byl pozorován počet bílých krvinek  $100 \times 10^9/l$  nebo vyšší. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, které by přímo souvisely s tímto stupněm leukocytózy. Nicméně, vzhledem k možnému riziku, které souvisí s těžkou leukocytózou, měl by být počet bílých krvinek během léčby filgrastimem pravidelně kontrolován. Jestliže počet leukocytů poté, co byla překročena očekávaná nejnižší hranice počtu leukocytů (nadir), přesáhne  $50 \times 10^9/l$ , léčba filgrastimem musí být ihned ukončena. Je-li filgrastim podáván kvůli mobilizaci PBPC, měla být léčba tímto přípravkem ukončena nebo dávka snížena, pokud počet leukocytů přesáhne  $70 \times 10^9/l$ .

##### *Rizika spojená se zvýšenými dávkami cytostatik*

Zvláštní opatrnosti je třeba při léčbě pacientů vysokými dávkami cytostatik, neboť u těchto pacientů nebylo prokázáno zlepšení výsledků léčby nádorového onemocnění. Zvýšené dávky cytostatik mohou vést ke zvýšené toxicitě s následným poškozením srdce, plic, kůže a neurologickými příznaky (viz předepsané informace o použití přípravků specifické chemoterapie).

Léčbou filgrastimem samotným nelze zabránit vzniku trombocytopenie a anémie, které se objevují jako následek myelosupresivní chemoterapie. Vzhledem k předpokládanému podávání vyšších dávek cytostatik (např. plné dávky podle předepsaného dávkovacího schématu) může být pacient více ohrožen trombocytopenií a anémií. Doporučuje se kontrolovat pravidelně počet krevních destiček a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat podávání jednotlivých dávek nebo kombinované chemoterapii přípravky, o kterých je známo, že mohou způsobovat těžkou trombocytopenii.

Podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC se projevilo zmírněním a zkrácením doby trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

#### *Další zvláštní upozornění*

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženým počtem myeloidních kmenových progenitorových buněk nebyly dosud hodnoceny. Filgrastim působí v první řadě na prekuzory neutrofilů s cílem zvýšit počet neutrofilů. Odpověď u pacientů se sníženým počtem prekuzorů neutrofilů může být proto oslabená (podobně jako u pacientů, kteří jsou léčeni extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u těch, kteří trpí nádorovou infiltrací kostní dřeně).

U pacientů léčených G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně byly uváděny případy nemoci vyvolané reakcí štěpu proti hostiteli (GvHD, graft versus host disease) a případy úmrtí (viz bod 5.1).

Zvýšení hemopoetické aktivity kostní dřeně jako odpovědi na léčbu růstovými faktory bylo spojeno s přechodnými pozitivními nálezy zobrazovacích vyšetření kostí. Toto je třeba vzít do úvahy při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

#### *Zvláštní upozornění pro pacienty podstupující mobilizaci periferních kmenových (progenitorových) buněk*

##### *Mobilizace*

Neexistuje žádné prospektivně randomizované srovnání dvou doporučených způsobů mobilizace (filgrastim v monoterapii nebo v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) ve stejné populaci pacientů. Stupeň variability mezi jednotlivými pacienty a mezi laboratorními analýzami buněk CD34<sup>+</sup> způsobuje, že přímé srovnání mezi různými hodnoceními je obtížné. Doporučit optimální způsob mobilizace je proto komplikované. Výběr vhodné mobilizační metody musí vycházet z celkového cíle léčby každého jednotlivého pacienta.

##### *Předchozí léčba cytotoxickými přípravky*

U pacientů, kteří nejprve podstoupili velmi agresivní myelosupresivní terapii, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku progenitorových buněk ( $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buněk/kg) nebo k urychlení obnovy krevních destiček na stejné úrovni.

Některé cytotoxické látky působí toxicky právě na krvetvorné progenitorové buňky a mohou nepříznivě ovlivnit jejich mobilizaci. Látky jako melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina, jsou-li podávány delší dobu před mobilizací progenitorových buněk, mohou snížit výtěžek mobilizace. Podávání melfalanu, karboplatiny nebo BCNU současně s filgrastimem působí pozitivně na mobilizaci progenitorových buněk.

Pokud se uvažuje o transfúzi periferních kmenových (progenitorových) buněk, je vhodné naplánovat jejich mobilizaci do počáteční fáze léčby. Před podáváním vysokých dávek cytostatik je třeba se u těchto pacientů zaměřit především na počet progenitorových buněk. Je-li jejich výtěžek nedostatečný (podle výše uvedených kritérií), měly by být zváženy jiné způsoby léčby, které podporu progenitorových buněk nevyžadují.

##### *Zhodnocení výtěžku progenitorových buněk*

Při hodnocení počtu získaných progenitorových buněk u pacientů léčených filgrastimem je třeba věnovat zvýšenou pozornost způsobu jejich kvantifikace. Výsledky průtokové cytometrie buněk CD34<sup>+</sup> se liší v závislosti na použité metodice a doporučení založená na počtech stanovených v jiných laboratořích by měla být interpretována velmi opatrně.

Statistická analýza poměru mezi počtem reinfundovaných buněk CD34<sup>+</sup> a rychlostí obnovy krevních destiček po vysokých dávkách cytostatik naznačuje komplexní, ale kontinuální vztah.

Hodnota doporučeného minimálního výtěžku  $2,0 \times 10^6$  buněk CD34<sup>+</sup> /kg je založena na publikovaných zkušenostech s odpovídající hematologickou obnovou. Uvedené hodnoty zřejmě koreluje s rychlejším zotavením, hodnoty pod touto hranicí jsou spojeny s pomalejším zotavením.

#### *Zvláštní upozornění pro dárce, kteří podstupují mobilizaci periferních kmenových (progenitorových) buněk*

Mobilizace PBPC nepřináší zdravým dárčům žádný přímý klinický užitek a měla by být vyhrazena pouze pro alogenní transplantaci kmenových buněk.

Mobilizaci PBPC lze provádět pouze u dárců, kteří splňují obvyklá klinická a laboratorní kritéria pro dárce kmenových buněk se zvláštním zřetelem na hodnoty hematologických vyšetření a možná infekční onemocnění.



Bezpečnost a účinnost filgrastimu u zdravých dárců ve věku < 16 let nebo > 60 let nebyla stanovena.

Přechodná trombocytopenie (počet krevních destiček <  $100 \times 10^9/l$ ) po podání filgrastimu a leukaferéze byla pozorována u 35% hodnocených subjektů. Pouze ve dvou případech byl zaznamenán počet destiček <  $50 \times 10^9/l$ , který byl přisuzován provedené leukaferéze.

Pokud je nezbytné provést více než jednu leukaferézu, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům, kteří mají před leukaferézou počet krevních destiček <  $100 \times 10^9/l$ ; obecně by se leukaferéza neměla provádět při počtu destiček <  $75 \times 10^9/l$ .

Leukaferéza by se dále neměla provádět u dárců užívajících antikoagulanty nebo u těch, kteří mají poruchu srážení krve.

V případě, že počet leukocytů překročí  $70 \times 10^9/l$ , mělo by být přerušeno podávání filgrastimu nebo snížena dávka.

Dárci, kterým byl podáván G-CSF kvůli mobilizaci PBPC, by měli být sledováni do doby, než se jejich hematologické hodnoty vrátí k normě.

U zdravých dárců byly v souvislosti s užíváním G-CSF pozorovány přechodné cytogenní změny. Význam těchto změn z hlediska vývoje hematologického nádorového onemocnění není znám. Sledování dlouhodobé bezpečnosti u dárců stále pokračuje. Riziko vzniku maligního myeloidního klonu nelze zcela vyloučit. Doporučuje se proto, aby centra provádějící aferézu systematicky sledovala dárce kmenových buněk po dobu alespoň 10 let z hlediska dlouhodobé monitorace bezpečnosti přípravku.

Po podání G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů) se běžně objevovaly asymptomatické případy splenomegalie, velmi vzácné byly případy ruptury sleziny u zdravých dárců a pacientů. Některé případy ruptury sleziny skončily fatálně. Je třeba proto pečlivě kontrolovat velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem) a na možnost ruptury sleziny pomýšlet u dárců a/nebo pacientů, kteří si stěžují na bolesti v levém podžebří nebo v levém rameni.

Po uvedení přípravku na trh byly u normálních dárců velmi vzácně hlášeny případy nežádoucích pulmonárních účinků (hemoptýza, plicní krvácení, plicní infiltráty, dyspnoe a hypoxie). V případě suspektních nebo potvrzených případů nežádoucích pulmonárních účinků se musí zvážit přerušení léčby filgrastimem a nasazení příslušné lékařské péče.

#### *Zvláštní upozornění pro příjemce alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem*

Z údajů, které jsou v současnosti dostupné, vyplývá, že imunologické interakce mezi alogenním PBPC štěpem a příjemcem mohou být spojeny se zvýšeným rizikem akutní nebo chronické nemoci vyvolané GvHD ve srovnání s transplantací kostní dřeně.

#### *Zvláštní upozornění pro pacienty se SCN*

##### *Krevní obraz*

Je nezbytné pečlivě sledovat počet krevních destiček, a to zejména v průběhu prvních několika týdnů léčby filgrastimem. Je třeba zvážit možnost snížení dávky nebo přechodného vysazení filgrastimu u pacientů s trombocytopenií, t.j. při počtu krevních destiček trvale pod  $100\,000/mm^3$ .

Může docházet i k dalším změnám počtu krvinek včetně anémie a přechodného zvýšení počtu myeloidních progenitorových buněk. Tyto změny vyžadují pečlivé sledování krevního obrazu.

##### *Transformace do leukémie nebo myelodysplastického syndromu*

V případě těžké chronické neutropenie je třeba věnovat zvýšenou pozornost jejímu odlišení od jiných poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplasie a myeloidní leukémie. Před zahájením

léčby by měl být vyšetřen kompletní diferenciální krevní obraz, počet krevních destiček a morfologie kostní dřeně s určením karyotypu.

V průběhu klinických hodnocení byl u pacientů se SCN léčených filgrastimem zaznamenán malý počet případů (přibližně 3%) myelodysplastického syndromu nebo leukémie. Tento výskyt byl zjištěn pouze u pacientů s kongenitální neutropenií. Myelodysplastický syndrom (MDS) a leukémie jsou přirozenými komplikacemi tohoto onemocnění a jejich spojitost s podáváním filgrastimu je nejistá. Ve skupině čítající přibližně 12% pacientů, kteří měli na počátku léčby normální cytogenetický nález, byly při pravidelných vyšetřeních následně zjištěny abnormality včetně monosomie 7. chromozomu. Pokud se u pacientů se SCN rozvine abnormální cytogenetický nález, je třeba zvážit riziko a přínos další léčby filgrastimem; filgrastim musí být vysazen, dojde-li ke vzniku MDS nebo leukémie. V současné době není zcela jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů trpících SCN predisponuje tyto pacienty ke vzniku cytogenetických abnormalit, MDS nebo leukemické transformace. U těchto pacientů se doporučuje pravidelné (každých 12 měsíců) morfologické a cytogenetické vyšetření kostní dřeně.

#### *Další zvláštní upozornění*

Měly by být vyloučeny další příčiny přechodné neutropenie, jako jsou například virové infekce.

Zvětšení sleziny je přímým následkem léčby filgrastimem. U 31% pacientů, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, byla nalezena pohmatem zjistitelná splenomegalie. Zvětšení objemu sleziny určené radiograficky se objevovalo časně po zahájení léčby filgrastimem a mělo tendenci dále stagnovat. Snížení dávky vedlo ke zpomalení růstu sleziny nebo se zvětšování zastavilo. U 3% pacientů bylo nutné slezinu chirurgicky odstranit. Velikost sleziny by měla být pravidelně kontrolována. Ke zhodnocení abnormálního zvětšení sleziny by mělo stačit palpační vyšetření břicha.

U malého počtu pacientů se vyskytovala hematurie/proteinurie. Ke sledování těchto příznaků je nezbytný pravidelný rozbor moči.

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku novorozencům a pacientům s autoimunní neutropenií nebyla stanovena.

#### *Zvláštní upozornění pro pacienty s HIV infekcí*

##### *Krevní obraz*

Absolutní počet neutrofilů (ANC) by měl být pečlivě sledován, a to zejména během prvních týdnů po zahájení léčby filgrastimem. Někteří pacienti mohou na zahajovací dávku filgrastimu reagovat velmi rychle a značným zvýšením počtu neutrofilů. První 2 až 3 dny léčby filgrastimem se doporučuje kontrolovat ANC denně. V průběhu další léčby se doporučuje kontrolovat ANC nejméně dvakrát týdně během prvních dvou týdnů léčby a poté jednou za týden nebo jednou za dva týdny po dobu udržovací terapie. Při intermitentním podávání 30 MIU (300 µg) filgrastimu za den může docházet k výraznému kolísání počtu neutrofilů. K určení nejnižší hranice (nadiru) absolutního počtu neutrofilů se doporučuje odebírat krevní vzorky ke stanovení ANC bezprostředně před plánovaným podáním filgrastimu.

##### *Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčiv*

Léčbou samotným filgrastimem nelze předejít vzniku trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivní léčbou. Důsledkem případného podávání vysokých dávek nebo velkého počtu těchto přípravků zároveň s léčbou filgrastimem může být pro pacienta zvýšené riziko trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelně kontrolovat krevní obraz (viz výše).

##### *Infekce a maligní onemocnění vyvolávající myelosupresi*

Neutropenie může vzniknout následkem infekce oportunními mikroorganismy, infiltrujícími kostní dřeň, jakými je například *Mycobacterium avium*, nebo na podkladě maligních onemocnění, jako je lymfom. U pacientů, kterým byla zjištěna infekční infiltrace kostní dřeně nebo malignita, je třeba kromě podávání filgrastimu kvůli neutropenii také zvážit příslušnou léčbu základního onemocnění.

Účinky filgrastimu na neutropenii vyvolanou infekční infiltrací kostní dřeně nebo maligním onemocněním nebyly dostatečně zhodnoceny.

#### Zvláštní upozornění pro pacienty se srpkovitou anémií

U pacientů se srpkovitou anémií byly ve spojení s podáváním filgrastimu popsány vazo-okluzivní krize, v některých případech s fatálním koncem. Při úvaze o použití filgrastimu u pacientů se srpkovitou anémií by měl proto lékař postupovat velice opatrně a podrobně zvážit vzájemný poměr možných rizik a přínosů léčby.

#### Pomocné látky

Filgrastim ratiopharm obsahuje sorbitol. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktózy by přípravek neměli užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného ve stejný den s myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií nebyla definitivně stanovena. Vzhledem k citlivosti rychle se dělicích myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii není podání filgrastimu doporučováno v časovém období od 24 hodin před chemoterapií až 24 hodin po chemoterapii. Předběžné výsledky získané od malého počtu pacientů léčených filgrastimem současně s 5-fluorouracilem ukazují na možnost zhoršení neutropenie.

Případné interakce s jinými hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny nebyly dosud v rámci klinických hodnocení studovány.

Vzhledem k tomu, že lithium podporuje uvolňování neutrofilů, může při jeho podávání dojít k zesílení účinku filgrastimu. Přestože tato interakce nebyla formálně hodnocena, není k dispozici důkaz o její škodlivosti.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

O užívání filgrastimu těhotnými ženami nejsou k dispozici adekvátní data. V literatuře byl popsán transplacentární průnik filgrastimu u těhotných žen. Studie provedené na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidi nebylo stanoveno. V těhotenství by měl být filgrastim užíván pouze v naprosto nezbytných případech.

Není známo, zda filgrastim přechází do mateřského mléka. Přejít filgrastimu do mléka nebyl testován na zvířatech. Při rozhodování o případném přerušení kojení nebo ukončení užívání filgrastimu je nutno zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby filgrastimem pro matku.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Filgrastim má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Pokud se u pacienta vyskytne únavnost, doporučuje se opatrnosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

V klinických studiích bylo sledováno 541 pacientů s nádorovým onemocněním a 188 zdravých dobrovolníků užívajících Filgrastim ratiopharm. Bezpečnost přípravku Filgrastim ratiopharm zjištěná v těchto studiích odpovídala bezpečnosti referenčního přípravku použitého v těchto studiích.

Při léčbě filgrastimem byly podle zveřejněných informací pozorovány následující nežádoucí účinky s uvedenou frekvencí.

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z následujících údajů o frekvenci:

|               |                                          |
|---------------|------------------------------------------|
| Velmi časté:  | ≥1/10                                    |
| Časté:        | ≥1/100, <1/10                            |
| Méně časté:   | ≥1/1 000, <1/100                         |
| Vzácné:       | ≥1/10 000, <1/1 000                      |
| Velmi vzácné: | <1/10 000                                |
| Neznámé:      | Z dostupných údajů nebylo možné stanovit |

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

### Pacienti s nádorovým onemocněním

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl pozorován v souvislosti s podáváním doporučených dávek filgrastimu při klinických hodnoceních, byly bolesti pohybového systému mírné až střední intenzity, které se vyskytovaly u 10 % pacientů. U 3% pacientů byly tyto bolesti silné. Bolesti pohybového systému lze obvykle potlačit běžnými analgetiky. K méně častým nežádoucím účinkům patřily poruchy močení, především lehká až středně závažná dysurie.

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních nezvyšoval filgrastim incidenci nežádoucích účinků spojených s cytotoxickou chemoterapií. Nežádoucí účinky uváděné se stejnou frekvencí u pacientů léčených kombinací filgrastim/chemoterapie a placebo/chemoterapie byly: nevolnost a zvracení, alopecie, průjem, únava, nechutenství, záněty sliznic, bolesti hlavy, kašel, kožní vyrážka, bolesti na hrudi, celková slabost, bolest v krku, zácpa a blíže nespecifikované bolesti.

Reverzibilní a na dávce závislé mírné až střední zvýšení laktátdehydrogenázy (LDH), alkalické fosfatázy, sérové hladiny kyseliny močové a  $\gamma$ -glutamyl transferázy (GGT) bylo při léčbě doporučenými dávkami filgrastimu zaznamenáno přibližně u 50%, 35%, 25%, respektive 10% pacientů.

Ojedinele byly uváděny přechodné poklesy krevního tlaku nevyžadující klinickou léčbu.

U pacientů léčených G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny případy GvHD a případy úmrtí (viz bod 5.1).

Cévní onemocnění včetně venookluzivní choroby a poruch balance tekutin byly uváděny ojedinele u pacientů léčených vysokými dávkami cytostatik a následnou autologní transplantací kostní dřeně. Příčinná souvislost s podáváním filgrastimu nebyla stanovena.

U pacientů léčených filgrastimem byly velmi vzácně zaznamenány případy výskytu kožní vaskulitidy. Mechanismus vzniku této vaskulitidy u pacientů, kterým je podáván filgrastim, není znám.

Ojedinele byl hlášen výskyt Sweetova syndromu (Sweetova choroba – akutní febrilní neutrofilní dermatóza). Protože však značné procento těchto pacientů trpělo leukémií, která bývá doprovázena Sweetovým syndromem, kauzální vztah k léčbě filgrastimem nebyl prokázán.

V individuálních případech byla zaznamenána exacerbace revmatoidní artritidy.

U pacientů s rakovinou léčených filgrastimem byla uváděna pseudodna.

Vzácně byl uváděn výskyt nežádoucích účinků souvisejících s poškozením plic typu intersticiální pneumonie, plicního otoku a plicních infiltrátů s následným rozvojem respiračního selhání nebo syndromem dechové tísně dospělých (ARDS), které může být fatální (viz bod 4.4).

Alergické reakce: U pacientů, kterým byl podáván filgrastim, byl v úvodu léčby či v jejím průběhu popsán výskyt alergických reakcí různých typů včetně anafylaxe, vyrážky, kopřivky, angioedému, dyspnoe a hypotenze. Celkově byla hlášení častější po i.v. podání. V některých případech se tyto reakce znovu vyskytly při opětovném zahájení léčby, což naznačuje tak příčinnou souvislost. Filgrastim by neměl být vůbec podáván pacientům s anamnézou prodělaných závažných alergických reakcí.

U pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny izolované případy vazookluzivní krize (viz bod 4.4).

| <b>Orgánový systém</b>                                              | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                           |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>                                 | Velmi časté      | Zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení LDH, zvýšení kyseliny močové |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                                    | Časté            | Bolest hlavy                                                      |
| <i>Cévní poruchy</i>                                                | Vzácné           | Cévní poruchy                                                     |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>                   | Časté            | Kašel, bolesti v krku                                             |
|                                                                     | Velmi vzácné     | Plicní infiltráty                                                 |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                                   | Velmi časté      | Nevolnost/zvracení                                                |
|                                                                     | Časté            | Zácpa, nechutenství, průjem, mukositis                            |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>                               | Velmi časté      | Zvýšení GGT                                                       |
| <i>Poruchy kůže a podkoží</i>                                       | Časté            | Alopecie, vyrážka                                                 |
|                                                                     | Velmi vzácné     | Sweetův syndrom, kožní vaskulitida                                |
| <i>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</i>                  | Velmi časté      | Bolest na hrudi, bolesti pohybového systému                       |
|                                                                     | Velmi vzácné     | Exacerbace revmatoidní artritidy                                  |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>                               | Velmi vzácné     | Poruchy močení                                                    |
| <i>Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</i> | Časté            | Únava, celková slabost                                            |
|                                                                     | Méně časté       | Bližší nespecifikovaná bolest                                     |
|                                                                     | Velmi vzácné     | Alergické reakce                                                  |

#### Nežádoucí účinky u zdravých dárců s mobilizací periferních kmenových (progenitorových) buněk

Nejčastěji uváděným nežádoucím účinkem byly přechodné bolesti pohybového systému mírné až střední intenzity. Leukocytóza (počet bílých krvinek (WBC)  $> 50 \times 10^9/l$ ) byla zaznamenána u 41% dárců a přechodná trombocytopenie (počet krevních destiček  $< 100 \times 10^9/l$ ) po podání filgrastimu a leukaferéze se vyskytovala u 35% dárců.

Přechodné, lehké zvýšení alkalické fosfatázy, LDH, SGOT (sérum glutamo-oxaloctová transamináza) a kyseliny močové bylo popsáno u zdravých dárců, kterým byl podáván filgrastim; tyto nálezy neměly klinickou odezvu.

Exacerbace příznaků artritidy byla pozorována velmi vzácně.

Velmi vzácné byly také příznaky naznačující alergické reakce.

Bolesti hlavy, které jsou přičítány podávání filgrastimu, byly popsány v klinických hodnoceních dárců PBPC.

U zdravých dárců byl často zaznamenán výskyt splenomegalie, obvykle však bezpříznakové. Velmi vzácně byly popsány případy ruptury sleziny u zdravých dárců a pacientů po podávání faktorů stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) (viz bod 4.4).

V rámci postmarketinkových zkušeností byly u normálních dárců hlášeny případy nežádoucích pulmonárních účinků (hemoptýza, plicní krvácení, plicní infiltráty, dyspnoe a hypoxie), (viz bod 4.4).

| <b>Orgánový systém</b>                                               | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                  |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>                           | Velmi časté      | Leukocytóza, trombocytopenie             |
|                                                                      | Méně časté       | Poruchy sleziny                          |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>                                  | Časté            | Zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení LDH |
|                                                                      | Méně časté       | Zvýšení AST, hyperurikémie               |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                                     | Velmi časté      | Bolest hlavy                             |
| <i>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</i>                   | Velmi časté      | Bolesti pohybového systému               |
|                                                                      | Méně časté       | Exacerbace revmatoidní artritidy         |
| <i>Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</i> | Méně časté       | Závažná alergická reakce                 |

#### Nežádoucí účinky u pacientů se SCN

Frekvence nežádoucích účinků, které byly popsány v souvislosti s léčbou filgrastimem u pacientů se SCN, se postupem času snižovala.

Nejčastějšími nežádoucími účinky přisuzovanými filgrastimu byly bolesti kostí a obecně bolesti pohybového systému.

K dalším pozorovaným nežádoucím účinkům patřilo zvětšení sleziny, v menšině případů progresivní, a trombocytopenie. Bolesti hlavy a průjem byly zaznamenány krátce po zahájení léčby filgrastimem u méně než 10% pacientů. Popsána byla také anémie a případy epistaxe.

Přechodné zvýšení sérové hladiny kyseliny močové, laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy nebylo doprovázeno klinickými příznaky. Bylo zaznamenáno také přechodné mírné snížení glykémie.

Nežádoucí účinky pravděpodobně související s léčbou filgrastimem, které se vyskytují u < 2% pacientů s SCN byly: reakce v místě vpichu injekce, bolest hlavy, hepatomegalie, bolesti kloubů, alopecie, osteoporóza a kožní vyrážka.

Při dlouhodobé léčbě byla u 2% pacientů s SCN zjištěna kožní vaskulitida. Velmi zřídka došlo k výskytu proteinurie/hematurie.

| <b>Orgánový systém</b>                             | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                   |
|----------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>         | Velmi časté      | Anémie, splenomegalie                                                     |
|                                                    | Časté            | Trombocytopenie                                                           |
|                                                    | Méně časté       | Poruchy sleziny                                                           |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>                | Velmi časté      | Snížení glykémie, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení LDH, hyperurikémie |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                   | Časté            | Bolest hlavy                                                              |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>  | Velmi časté      | Epistaxe                                                                  |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                  | Časté            | Průjem                                                                    |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>              | Časté            | Hepatomegalie                                                             |
| <i>Poruchy kůže a podkoží</i>                      | Časté            | Alopecie, kožní vaskulitida, bolest v místě vpichu, vyrážka               |
| <i>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</i> | Velmi časté      | Bolesti pohybového systému                                                |
|                                                    | Časté            | Osteoporóza                                                               |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>              | Méně časté       | Haematurie, proteinurie                                                   |

#### Nežádoucí účinky u pacientů s infekcí HIV

Jedinými nežádoucími účinky, které byly pozorovány v souvislosti s podáváním doporučených dávek filgrastimu při klinických hodnoceních, byly bolesti pohybového systému, především bolesti kostí mírné až střední intenzity a bolesti svalů. Incidence těchto případů byla podobná jako u pacientů s nádorovým onemocněním.

Zvětšení sleziny související s léčbou filgrastimem se vyskytovalo u < 3% pacientů. Ve všech případech se jednalo o mírné až střední zvětšení, diagnostikované fyzikálním vyšetřením. Klinický průběh byl vždy benigní; u žádného pacienta nebyl zjištěn hypersplenismus a žádný pacient nemusel podstoupit splenektomii. Vzhledem k tomu, že zvětšení sleziny bývá u pacientů infikovaných HIV časté a objevuje se v různém stupni u pacientů s AIDS, je souvislost s léčbou filgrastimem nejasná.

| Orgánový systém                             | Frekvence   | Nežádoucí účinek           |
|---------------------------------------------|-------------|----------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému         | Časté       | Poruchy sleziny            |
| Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně | Velmi časté | Bolesti pohybového systému |

#### 4.9 Předávkování

Nebyly popsány žádné příznaky předávkování.

Ukončení léčby filgrastimem vede obvykle k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% během 1 až 2 dnů, jejich návrat do normy trvá 1 až 7 dnů.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Faktory stimulující kolonie, ATC kód: L03AA02

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Filgrastim ratiopharm, obsahující rekombinantní methionyl humánní G-CSF (filgrastim), způsobuje během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi spolu s lehkým zvýšením monocytů. U některých pacientů s SCN může filgrastim také vyvolávat mírné zvýšení počtu cirkulujících eosinofilů a bazofilů, vzhledem k jejich počátečním hodnotám; někteří tito pacienti mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před zahájením léčby. Zvýšení počtu neutrofilů je v rozsahu doporučeného dávkování závislé na dávce. Neutrofilové tvořené v lidském těle po podání filgrastimu mají normální nebo zesílenou funkci, jak bylo prokázáno testy chemotaktických a fagocytárních funkcí. Ukončení léčby filgrastimem vede obvykle k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% během 1 až 2 dní, jejich návrat do normy trvá 1 až 7 dní.

Podávání filgrastimu pacientům léčených cytotoxickou chemoterapií vede k signifikantnímu poklesu incidence, závažnosti a doby trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Léčba filgrastimem významně zkracuje dobu trvání febrilní neutropenie, užívání antibiotik a hospitalizace po chemoterapii pro akutní myelogení leukémii nebo po myeloablativní léčbě s následnou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a průkazných infekcí snížena nebyla. Doba horečky se nezkrátila u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně.

Užívání filgrastimu, ať už samotného nebo po chemoterapii, mobilizuje hematopoetické kmenové (progenitorové) buňky (*peripheral blood progenitor cells* - PBPC) do periferní krve. Tyto autologní PBPC mohou být odebrány a podávány zpět infúzí po léčbě vysokými dávkami cytotoxických přípravků, buď místo transplantace kostní dřeně nebo jako její doplněk. Infuze PBPC urychluje obnovu krvetvorby, zkracuje tím dobu, po kterou trvá riziko krvácivých komplikací a snižuje spotřebu transfúzí krevních destiček.

U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem došlo podstatně rychleji k obnově hematologických parametrů, což vedlo k významnému zkrácení doby neléčené obnovy počtu krevních destiček v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně.

Podávání filgrastimu zdravým dárčům k mobilizaci PBPC před alogenní transplantací PBPC umožňuje získat  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buněk/kg tělesné váhy u většiny dárců po dvou leukaferézách. Zdravým dárčům je subkutánně podávána dávka 10 µg/kg/den po dobu 4 až 5 po sobě následujících dní.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící použití G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně u pacientů s akutními leukémiemi ukazovala na zvýšené riziko GvHD, mortality související s léčbou (treatment related mortality, TRM) a mortality po podání G-CSF. V samostatné retrospektivní mezinárodní studii s pacienty s akutní a chronickou myelogenní leukémií nebyl pozorován žádný účinek ohledně rizika GvHD, TRM a mortality. Metaanalýza výsledků studií alogenních transplantátů, včetně výsledků devíti prospektivních randomizovaných studií, 8 retrospektivních studií a 1 studie případů a kontrol, neodhalila účinek na riziko vzniku akutní GvHD, chronické GvHD nebo na předčasnou mortalitu v souvislosti s léčbou.

| <b>Relativní riziko (95 % CI) GvHD a TRM po léčbě s G-CSF po transplantaci kostní dřeně</b>                                                                                                                                 |                                |              |                                  |                       |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------|
| <i>Publikace</i>                                                                                                                                                                                                            | <i>Období provádění studie</i> | <i>Počet</i> | <i>Akutní GvHD, stupeň II-IV</i> | <i>Chronická GvHD</i> | <i>TRM</i>           |
| Metaanalýza (2003)                                                                                                                                                                                                          | 1986-2001 <sup>a</sup>         | 1198         | 1,08<br>(0,87; 1,33)             | 1,02<br>(0,82; 1,26)  | 0,70<br>(0,38; 1,31) |
| Evropská retrospektivní studie (2004)                                                                                                                                                                                       | 1992-2002 <sup>b</sup>         | 1789         | 1,33<br>(1,08; 1,64)             | 1,29<br>(1,02; 1,61)  | 1,73<br>(1,30; 2,32) |
| Mezinárodní retrospektivní studie (2006)                                                                                                                                                                                    | 1995-2000 <sup>b</sup>         | 2110         | 1,11<br>(0,86; 1,42)             | 1,10<br>(0,86; 1,39)  | 1,26<br>(0,95; 1,67) |
| <sup>a</sup> Analýza obsahuje studie zahrnující transplantáty kostní dřeně v tomto období; některé studie používající GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, faktor stimulující granulocyty a makrofágy) |                                |              |                                  |                       |                      |
| <sup>b</sup> Analýza zahrnuje pacienty s transplantací kostní dřeně v tomto období                                                                                                                                          |                                |              |                                  |                       |                      |

Podávání filgrastimu pacientům (dětem nebo dospělým) se SCN (těžká vrozená, cyklická a idiopatická neutropenie) vede k přetrvávajícímu zvýšení absolutního počtu neutrofilů v periferní krvi a sníženému počtu infekčních komplikací a souvisejících stavů.

Podávání filgrastimu pacientům infikovaným HIV vede k udržení normálního počtu neutrofilů, což umožňuje podávání antivirových a/nebo dalších myelosupresivních léčiv podle plánovaného schématu dávkování. Nejsou důkazy o tom, že by u pacientů infikovaných HIV docházelo ke zvýšené replikaci HIV.

Tak jako jiné hematopoetické růstové faktory, G-CSF vykazuje *in vitro* stimulační vlastnosti na lidských endoteliálních buňkách.

Účinnost a bezpečnost přípravku Filgrastim ratiopharm byla testována v randomizovaných studiích fáze III pro nádorové onemocnění prsu plic a ne Hodgkinův lymfom. Mezi přípravkem Filgrastim ratiopharm a referenčním přípravkem nebyly významné rozdíly z hlediska délky trvání těžké neutropenie a výskytu febrilní neutropenie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti



Randomizované zaslepené zkřížené studie s jednou dávkou provedené u 196 zdravých dobrovolníků ukázaly, že farmakokinetický profil přípravku Filgrastim ratiopharm při subkutánním a intravenózním podání je srovnatelný s farmakokinetickým profilem referenčního přípravku.

Clearance filgrastimu probíhá podle farmakokinetiky prvního řádku po subkutánním i intravenózním podání. Poločas sérové eliminace filgrastimu je přibližně 3,5 hodiny při rychlosti clearance přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální podávání filgrastimu v infúzi po dobu až 28 dní pacientům v rekonvalescenci po autologní transplantaci kostní dřeně nevedlo k akumulaci filgrastimu, přičemž poločas eliminace byl srovnatelný po celou dobu podávání. Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace, ať je podán intravenózně nebo subkutánně. Po subkutánním podání doporučených dávek přetrvávaly sérové koncentrace nad 10 ng/ml po dobu 8 až 16 hodin. Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

U pacientů s nádorovým onemocněním byl farmakokinetický profil přípravku Filgrastim ratiopharm a referenčního přípravku srovnatelný při jednom i opakovaném subkutánním podání.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Podle neklinických údajů získaných na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a místní snášenlivosti nevykazuje přípravek žádná rizika specifická pro člověka.

Předklinické údaje získané z konvenčních studií zkoumajících toxicitu opakovaného podávání přípravku potvrdily předpokládané farmakologické účinky včetně zvýšení počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární hematopoiezy a zvětšení sleziny.

Nebyly pozorovány žádné účinky na plodnost potkaních samců a samic ani na gestaci u potkaních samic. Studie na potkanech a králících nepodaly důkaz o teratogenitě filgrastimu. U králíků byla zaznamenána vyšší incidence potratů, ale nebyly pozorovány žádné malformace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina octová ledová  
Chlorid sodný  
Sorbitol  
Polysorbát 80  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Filgrastim ratiopharm se nesmí ředit roztokem chloridu sodného.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Rozpuštěný filgrastim se může adsorbovat na skle a plastech, pokud není naředěný, jak je uvedeno v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit ihned po naředění. Jestliže není použit ihned, doba použitelnosti naředěného přípravku a podmínky jeho

uchovávání před použitím podléhá odpovědnosti uživatele a neměly by obvykle překračovat 24 hodin při 2 až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky pro uchovávání naředěného přípravku viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Předplněná injekční stříkačka vyrobená ze skla typu I s trvale připojenou injekční jehlou z nerezavějící oceli.

Balení obsahuje 1, 5 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml injekčního nebo infuzního roztoku nebo společné balení obsahuje 10 (2 balení po 5) předplněných injekčních stříkaček s 0,8 ml injekčního nebo infuzního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Návod na použití přípravku, zacházení s ním a jeho likvidaci**

Pokud je třeba, může být Filgrastim ratiopharm ředěn 5% (50 mg/l) roztokem glukózy.

V žádném případě se nedoporučuje ředění na výslednou koncentraci nižší než 0,2 MIU (2 µg)/ml.

Roztok přípravku před podáním prohlédněte. Použít lze jen čiré roztoky bez volných částic.

Při léčbě filgrastimem naředěným do koncentrace nižší než 1,5 MIU (15 µg)/ml je třeba do roztoku přidat lidský albumin (HSA) až do výsledné koncentrace 2 mg/ml.

Například: v připravené injekci o obsahu 20 ml s celkovou dávkou filgrastimu nižší než 30 MIU (300 µg) by mělo být přidáno 0,2 ml lidského albuminu v koncentraci 200 mg/ml (20%).

Pokud je Filgrastim ratiopharm naředěný 5% roztokem glukózy, je kompatibilní se sklem a řadou plastických materiálů včetně PVC, polyolefinu (kopolymer polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Filgrastim ratiopharm neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou injekce přípravku Filgrastim ratiopharm určeny pouze k jednorázovému použití.

Náhodné vystavení teplotám pod bodem mrazu nemá nepříznivý vliv na stabilitu přípravku Filgrastim ratiopharm.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/08/449/005

EU/1/08/449/006

EU/1/08/449/007

EU/1/08/449/008

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

15.09.2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku najdete na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

SICOR Biotec UAB  
Molėtu pl.5  
LT-08409 Vilnius  
Litva

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Merckle Biotec GmbH  
Dornierstrasse 10  
DE-89079 Ulm  
Německo

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

### **• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

### **• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

### **• DALŠÍ PODMÍNKY**

#### *Systém farmakovigilance*

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, tak jak je popsán ve verzi 2.1 uvedené v modulu 1.8.1. žádosti o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

#### *Plán řízení rizik*

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, tak jak byly schváleny ve verzi 5 plánu řízení rizik (RMP) uvedeném v modulu 1.8.2. žádosti o registraci, a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- Do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- Na žádost EMEA

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

#### **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### Vnější krabička

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok

Filgrastimum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKAY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná stříkačka obsahuje 30 milionů mezinárodních jednotek [MIU] (300 mikrogramů) filgrastimu v 0,5 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramů/ml).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Chlorid sodný, kyselina octová ledová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekci. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční nebo infuzní roztok

1 předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku

5 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml roztoku

10 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání a intravenózní podání.

Na jedno použití.

Dávkování:

Rámeček pro předepsané dávkování

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ



## 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po naředení použijte do 24 hodin.

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/449/001 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/08/449/002 5 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/08/449/004 10 předplněných injekčních stříkaček

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekční nebo infuzní roztok

Filgrastimum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná stříkačka obsahuje 48 milionů mezinárodních jednotek [MIU] (480 mikrogramů) filgrastimu v 0,8 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramů/ml).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Chlorid sodný, kyselina octová ledová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekci. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční nebo infuzní roztok

1 předplněná injekční stříkačka s 0,8 ml roztoku

5 předplněných injekčních stříkaček s 0,8 ml roztoku

10 předplněných injekčních stříkaček s 0,8 ml roztoku

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání a intravenózní podání.

Na jedno použití.

Dávkování:

Rámeček pro předepsané dávkování

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: Po naředění použijte do 24 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/449/005 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/08/449/006 5 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/08/449/008 10 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Pouze na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek na vnější přebal vícečetného balení přebaleného průhlednou fólií – včetně blue boxu

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok

Filgrastimum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná stříkačka obsahuje 30 milionů mezinárodních jednotek [MIU] (300 mikrogramů) filgrastimu v 0,5 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramů/ml).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Chlorid sodný, kyselina octová ledová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekci. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční nebo infuzní roztok

10 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml roztoku

Vícečetné balení sestává ze 2 balení, každé obsahuje 5 předplněných injekčních stříkaček.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání a intravenózní podání.

Na jedno použití.

Dávkování:

Rámeček pro předepsané dávkování

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Po naředění použijte do 24 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/449/003 2 x 5 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Pouze na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek na vnější přebal vícečetného balení přebaleného průhlednou fólií – včetně blue boxu

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekční nebo infuzní roztok

Filgrastimum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná stříkačka obsahuje 48 milionů mezinárodních jednotek [MIU] (480 mikrogramů) filgrastimu v 0,8 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramů/ml).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Chlorid sodný, kyselina octová ledová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekci. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční nebo infuzní roztok

10 předplněných injekčních stříkaček s 0,8 ml roztoku

Vícečetné balení sestává ze 2 balení, každé obsahuje 5 předplněných injekčních stříkaček.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání a intravenózní podání.

Na jedno použití.

Dávkování:

Rámeček pro předepsané dávkování

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po naředění použijte do 24 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/449/007 2 x 5 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Pouze na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější karton vícečetného balení – bez blue boxu

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok

Filgrastimum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná stříkačka obsahuje 30 milionů mezinárodních jednotek [MIU] (300 mikrogramů) filgrastimu v 0,5 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramů/ml).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Chlorid sodný, kyselina octová ledová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekci. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční nebo infuzní roztok

5 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml roztoku

Komponenta vícečetného balení sestávajícího ze 2 balení, každé obsahuje 5 předplněných injekčních stříkaček.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání a intravenózní podání.

Na jedno použití.

Dávkování:

Rámeček pro předepsané dávkování

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ



**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Po naředění použijte do 24 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/449/003 2 x 5 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Pouze na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Filgrastim ratiopharm 30MIU/0,5 ml

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější karton vícečetného balení – bez blue boxu

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekční nebo infuzní roztok

Filgrastimum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná stříkačka obsahuje 48 milionů mezinárodních jednotek [MIU] (480 mikrogramů) filgrastimu v 0,8 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramů/ml).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Chlorid sodný, kyselina octová ledová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekci. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční nebo infuzní roztok

5 předplněných injekčních stříkaček s 0,8 ml roztoku

Komponenta vícečetného balení sestávajícího ze 2 balení, každé obsahuje 5 předplněných injekčních stříkaček.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání a intravenózní podání.

Na jedno použití.

Dávkování:

Rámeček pro předepsané dávkování

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Po naředění použijte do 24 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/449/007 2 x 5 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Pouze na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****Předplněná injekční stříkačka****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok

Filgrastimum

SC

IV

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****Předplněná injekční stříkačka****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekční nebo infuzní roztok

Filgrastimum

SC

IV

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,8 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

**Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok**  
**Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekční nebo infuzní roztok**

Filgrastimum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek Filgrastim ratiopharm a k čemu se používá
2. Než začnete užívat přípravek Filgrastim ratiopharm
3. Jak se přípravek Filgrastim ratiopharm užívá
4. Možné vedlejší účinky
5. Uchovávání přípravku Filgrastim ratiopharm
6. Další informace

### 1. CO JE PŘÍPRAVEK Filgrastim ratiopharm A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

#### **Co je přípravek Filgrastim ratiopharm**

Přípravek Filgrastim ratiopharm obsahuje léčivou látku filgrastimum. Filgrastim je bílkovina vyrobená pomocí biotechnologie na bakterii *Escherichia coli*. Patří do skupiny bílkovin zvaných cytokiny a je velice podobný přírodnímu proteinu (faktor stimulující kolonie granulocytů [G-CSF]) vyrobenému vašim vlastním tělem. Filgrastim stimuluje kostní dřeň (místo, kde vznikají nové krvinky) ke zvýšené tvorbě krevních buněk, zejména některých druhů bílých krvinek. Bílé krvinky mají v lidském těle důležitou roli při obraně proti infekci.

#### **K čemu se přípravek Filgrastim ratiopharm používá**

Lékař Vám předepsal přípravek Filgrastim ratiopharm, aby pomohl vašemu tělu produkovat více bílých krvinek. Lékař Vám vysvětlí, proč jste léčen/a přípravkem Filgrastim ratiopharm. Filgrastim ratiopharm je vhodný při několika různých stavech, jako je:

- chemoterapie
- transplantace kostní dřeně
- vážná chronická neutropenie
- neutropenie u pacientů s HIV infekcí
- mobilizace periferních kmenových buněk.

### 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE UŽÍVAT PŘÍPRAVEK Filgrastim ratiopharm

#### **Neužívejte přípravek Filgrastim ratiopharm**

- pokud jste alergický/á (přecitlivělý/á) na filgrastim nebo na kteroukoliv další složku přípravku Filgrastim ratiopharm.

#### **Zvláštní opatření při použití přípravku Filgrastim ratiopharm je zapotřebí**

- pokud máte kašel, horečku a těžko se Vám dýchá. Tyto příznaky mohou souviset s plicním onemocněním (viz bod „4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY“).

- pokud trpíte srpkovitou anémií, nebo
- pokud pocítíte bolest v levém podžebří nebo v rameni. Tyto příznaky mohou souviset s onemocněním sleziny (viz bod „4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY“).

Během léčby přípravkem Filgrastim ratiopharm musíte opakovaně podstoupit laboratorní vyšetření krve kvůli kontrole počtu neutrofilů a dalších bílých krvinek v krvi. Tato vyšetření umožní lékaři sledovat průběh léčby a stanovit, zda je nezbytné v léčbě pokračovat.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Pokud užíváte, nebo jste v nedávné době užíval/a jiné léky, včetně léků zakoupených bez lékařského předpisu, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka.

### **Těhotenství a kojení**

Před zahájením užívání jakéhokoli léku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Filgrastim ratiopharm nebyl testován u těhotných žen. Pokud jste těhotná, domníváte se, že byste těhotná mohla být, nebo těhotenství plánujete, informujte o tom svého lékaře, který může rozhodnout, že byste tento lék neměla užívat.

Není známo, zda filgrastim přechází do mateřského mléka. Proto Váš lékař může rozhodnout, že byste během kojení neměla tento lék užívat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Pokud pociťujete únavnost, neříd'te motorová vozidla nebo neobsluhujte stroje a zařízení.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Filgrastim ratiopharm**

Tento lék obsahuje sorbitol (druh cukru). Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, kontaktujte před užitím tohoto léku svého lékaře.

## **3. JAK SE PŘÍPRAVEK Filgrastim ratiopharm UŽÍVÁ**

Filgrastim ratiopharm vždy užívejte přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si něčím nejste jistý/á, požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.

### **Obvyklé dávkování**

Potřebné množství přípravku Filgrastim ratiopharm závisí na onemocnění nebo stavu, kvůli kterému Filgrastim ratiopharm užíváte, a na tělesné hmotnosti. Lékař Vám řekne, kdy máte užívání přípravku Filgrastim ratiopharm ukončit. Je zcela běžné, že pacient užívá Filgrastim ratiopharm v několika cyklech.

#### Filgrastim ratiopharm a chemoterapie

Obvyklá denní dávka je 0,5 miliónu mezinárodních jednotek (MIU) na kilogram tělesné hmotnosti. Například: Vážíte-li 60 kg, denní dávka bude 30 miliónů mezinárodních jednotek (MIU). Léčba bude trvat obvykle asi 14 dní. V případě některých onemocnění však může být nezbytné, aby léčba trvala až jeden měsíc.

#### Filgrastim ratiopharm a transplantace kostní dřeně

Obvyklá zahajovací denní dávka je 1 milión mezinárodních jednotek (MIU) na kilogram tělesné hmotnosti. Například: Vážíte-li 60 kg, Vaše denní dávka bude 60 miliónů mezinárodních jednotek (MIU). První dávka přípravku Filgrastim ratiopharm se obvykle podává s odstupem nejméně 24 hodin po chemoterapii, ale do 24 hodin po podání transfúze kostní dřeně. Lékař Vám provede vyšetření krve denně, aby ověřil, zda léčba probíhá správně a aby zjistil, jaká dávka je pro Vás nejlepší. Léčba bude přerušena, když bílé krvinky ve Vaší krvi dosáhnou určitých hodnot.

#### Filgrastim ratiopharm a vážná chronická neutropenie

Obvyklá denní zahajovací dávka je 0,5 až 1,2 miliónu mezinárodních jednotek (MIU) na kilogram tělesné hmotnosti v jedné nebo více rozdělených dávkách. Lékař Vám poté provede vyšetření krve,



aby ověřil, zda léčba probíhá správně a jaká dávka je pro Vás nejlepší. Neutropenie vyžaduje dlouhodobou léčbu přípravkem Filgrastim ratiopharm.

#### Filgrastim ratiopharm a infekce HIV

Obvyklá denní zahajovací dávka je 0,1 až 0,4 miliónu mezinárodních jednotek (MIU) na kilogram tělesné hmotnosti. Lékař Vám bude v pravidelných intervalech provádět vyšetření krve, aby ověřil, zda léčba probíhá správně. Jakmile se počet bílých krvinek ve Vaší krvi vrátí do rozmezí normálních hodnot, může být dávka přípravku podávána s frekvencí nižší než jedenkrát denně. Lékař bude pokračovat v pravidelných vyšetřeních krve a doporučí Vám nejlepší dávku přípravku. K udržení normálního počtu bílých krvinek ve Vaší krvi může být nezbytné užívat Filgrastim ratiopharm dlouhodobě.

#### Filgrastim ratiopharm a mobilizace kmenových buněk z periferní krve

Jestliže jste dárce/dárkyní kmenových buněk pro vlastní potřebu, obvyklá denní dávka je 0,5 až 1 milión mezinárodních jednotek (MIU) na kilogram tělesné hmotnosti. Léčba přípravkem Filgrastim ratiopharm bude pokračovat až 2 týdny. Lékař Vám bude kontrolovat krevní obraz, aby stanovil nejlepší dobu k odběru kmenových buněk.

Jste-li dárce/dárkyní kmenových buněk další osobě, obvyklá denní dávka je 1 milión mezinárodních jednotek (MIU) na kilogram tělesné hmotnosti. Léčba přípravkem Filgrastim ratiopharm bude trvat 4 až 5 dní.

#### **Způsob podání**

Přípravek se podává injekčně, buď ve formě intravenózní infúze, nebo do podkoží. Tento způsob podání se nazývá subkutánní (s.c. = podkožní) injekce. Pokud přípravek užíváte ve formě podkožních (subkutánních) injekcí, může Vám lékař navrhnout, abyste se naučil/a aplikovat si tyto injekce sám/sama. Lékař nebo zdravotní sestra Vám postup vysvětlí. Nesnažte si lék aplikovat sám/sama bez této instruktaže. Některé z nezbytných pokynů jsou uvedeny na konci této příbalové informace, ale správná léčba Vašeho onemocnění vyžaduje úzkou a trvalou spolupráci s lékařem.

Jedna předplněná injekční stříkačka je pouze na jedno použití.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Filgrastim ratiopharm, než jste měl(a)**

Pokud užijete větší množství přípravku Filgrastim ratiopharm, než máte předepsáno, co nejdříve kontaktujte svého lékaře.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Filgrastim ratiopharm**

Zapomenutou injekci nenahrazujte dvojitou dávkou.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Filgrastim ratiopharm**

Před ukončením léčby přípravkem Filgrastim ratiopharm se poradte se svým lékařem.

Pokud máte jakékoli další dotazy ohledně užívání tohoto přípravku, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Filgrastim ratiopharm může stejně jako všechny léky způsobovat nežádoucí účinky, které se však nemusí objevit u všech užívajících.

Nežádoucí účinky byly hodnoceny podle následující

|               |                             |
|---------------|-----------------------------|
| Velmi časté:  | více než 1 pacient z 10     |
| Časté:        | 1 až 10 pacientů ze 100     |
| Méně časté:   | 1 až 10 pacientů z 1 000    |
| Vzácné:       | 1 až 10 pacientů z 10 000   |
| Velmi vzácné: | méně než 1 pacient z 10 000 |

Není známo: frekvence nemůže být stanovena z dostupných údajů.

Byly hlášeny reakce alergického typu na filgrastim, včetně vyrážky, zvýšeného svědění a anafylaxe (slabosti, poklesu krevního tlaku, problémů s dýcháním a otoky obličeje).

Pokud se domníváte, že máte tento typ reakce, přerušte ihned užívání přípravku Filgrastim ratiopharm a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Bylo hlášeno zvětšení sleziny a velmi vzácné případy ruptury (protržení) sleziny. Některé z případů ruptury sleziny byly smrtelné.

Je důležité, abyste **ihned oznámil(a) svému lékaři**, pokud máte **bolesti v levém podžebří nebo v levém rameni**, neboť tyto příznaky mohou souviset s poškozením sleziny.

Rovněž je velmi důležité, abyste kontaktoval svého lékaře, pokud si myslíte, že máte infekční onemocnění. Infekce se může projevovat mnoha způsoby. Pokud zjistíte, že máte teplotu 37,8 °C a vyšší, zimnici nebo jiné příznaky infekce jako vyrážku, bolest v krku, průjem, bolesti v uších, obtížné nebo bolestivé dýchání nebo problémy jako je kašel a sípání. Tyto příznaky mohou signalizovat vážné plicní nežádoucí účinky, jako je zápal plic a syndrom respiračního selhání u dospělých, které mohou být smrtelné. Pokud máte horečku nebo některý z těchto příznaků, kontaktujte neprodleně svého lékaře a jděte přímo do nemocnice.

Pokud máte srpkovitou anémii, musíte o tom informovat lékaře před zahájením léčby přípravkem Filgrastim ratiopharm. U některých pacientů léčených filgrastimem došlo v souvislosti s touto nemocí ke krizím z uzavěru cév.

Jako velmi častý nežádoucí účinek může filgrastim způsobit bolesti kostí a svalů. Zeptejte se svého lékaře na lék, který by Vám s tím mohl pomoci.

Mohou se u Vás vyskytnout následující nežádoucí účinky:

- snížení počtu červených krvinek, které se může projevit bledostí kůže a způsobit slabost nebo dušnost, snížení počtu krevních destiček, které může způsobit riziko krvácení nebo krevních podlitin, zvýšení počtu bílých krvinek
- odmítnutí transplantované kostní dřeně (četnost neznámá)
- zvýšené hladiny některých jaterních nebo krevních enzymů, vysoké hladiny kyseliny močové v krvi, nízké hladiny glukózy v krvi
- bolesti hlavy
- přechodné snížení krevního tlaku, cévní poruchy (které mohou způsobit bolesti, zarudnutí a otoky končetin)
- krvácení z nosu, kašel, bolesti v krku
- kašel, horečka, obtížné dýchání nebo vykašlávání krve (četnost neznámá)- nevolnost, zvracení, zácpa, průjem, ztráta chuti k jídlu, zánět sliznic (bolestivý zánět a vředy na sliznicích vystylajících zažívací ústrojí)
- bolesti a potíže s močením (velmi vzácně), krev v moči, bílkovina v moči
- zvětšení jater
- zánět cév, často s kožní vyrážkou (velmi vzácně); modře zbarvené, vyvýšené, bolestivé léze na končetinách (někdy na obličeji a krku) s horečkou (Sweetův syndrom - velmi vzácně), ztráty vlasů, bolesti v místě vpichu, vyrážka
- bolestivost na dotek, bolest na hrudi, zhoršení revmatických potíží, ztráta vápníku z kostí, bolest a otoky kloubů, podobné dně (četnost neznámá)
- únavnost, celková slabost, nespecifikované bolesti.

Pokud se některý z nežádoucích účinků vyskytne v závažné formě nebo pokud zaznamenáte nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci, prosím, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PŘÍPRAVEK Filgrastim ratiopharm UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Filgrastim ratiopharm nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu a na předplněné injekční stříkačce za zkratkou EXP. Datem použitelnosti je poslední den uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Filgrastim ratiopharm nepoužívejte, pokud si všimnete, že je roztok zakalený nebo v něm jsou drobné částičky.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Filgrastim ratiopharm obsahuje

- Léčivou látkou je filgrastim. Jeden ml injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje 60 milionů mezinárodních jednotek [MIU] (600 mikrogramů) filgrastimu.  
Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 milionů mezinárodních jednotek [MIU] (300 mikrogramů) filgrastimu v 0,5 ml roztoku.  
Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 48 milionů mezinárodních jednotek [MIU] (480 mikrogramů) filgrastimu v 0,8 ml roztoku.
- Dalšími složkami přípravku jsou: Chlorid sodný, kyselina octová ledová, sorbitol (cukr), polysorbát 80, voda na injekci. Podrobné informace o sorbitolu (typ cukru) najdete v bodě 2 pod nadpisem “Důležité informace o některých složkách přípravku Filgrastim ratiopharm”.

### Jak přípravek Filgrastim ratiopharm vypadá a co obsahuje toto balení

Filgrastim ratiopharm je injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce. Filgrastim ratiopharm je čirý bezbarvý roztok. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml nebo 0,8 ml roztoku.

Filgrastim ratiopharm je dodáván v baleních po 1, 5 nebo 10 předplněných injekčních stříkačkách nebo ve vícečetném balení po 10 (2x5) předplněných stříkačkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

Merckle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Německo

Pokud budete potřebovat jakékoli informace o tomto léčivém přípravku, kontaktujte prosím zástupce držitele registrace ve Vaší zemi.

**België/Belgique/Belgien**

**Luxembourg/Luxemburg**

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**

ratiopharm GmbH, Γερμανία  
Τηλ: +49 731 402 02

**Latvija**

ratiopharm Latvijas pārstāvniecība  
Tel: +371 67499110

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

**Magyarország**

ratiopharm Hungária Kft.  
Tel: +36 1 273 2730

**Malta**

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

**Nederland**

ratiopharm Nederland bv  
Tel: +31 75 653 00 00

**Norge**

ratiopharm AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ratiopharm GmbH, Germania  
Tel: +49 731 402 02

**Slovenija**

ratiopharm GmbH, Nemčija  
Tel: +49 731 402 02

**Slovenská republika**

ratiopharm Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 57 200 300

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

ratiopharm AB  
Tel: +46 42 37 0740

**United Kingdom**

ratiopharm UK Ltd  
Tel: +44 239 238 6330

**Lietuva**

ratiopharm atstovas Lietuvoje

Tel: + 370 5 212 3295

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

## **INFORMACE PRO SAMOSTATNOU APLIKACI INJEKCE**

V této části najdete informace o tom, jakým způsobem si sám(a) můžete aplikovat injekce přípravku Filgrastim ratiopharm. Je důležité, abyste se nesnažili injekci aplikovat sami, pokud Vám to názorně nepředvedl Váš lékař nebo zdravotní sestra. Dále je důležité, abyste použitou stříkačku odložili do speciální nádoby odolné proti propíchnutí. Pokud si nejste jistí, jak si máte injekci sami aplikovat, nebo máte jakékoli dotazy, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

### **Jakým způsobem si mohu přípravek Filgrastim ratiopharm sám/sama aplikovat?**

Injekci je potřeba aplikovat do tkáně přímo pod kůži. Tento způsob se nazývá podkožní (subkutánní) injekce. Injekci si budete muset aplikovat každý den přibližně ve stejnou dobu.

### **Vybavení nezbytné pro podání injekce**

K samostatné aplikaci podkožní injekce budete potřebovat následující:

- předplněnou injekční stříkačku přípravku Filgrastim ratiopharm
- čtverečky napuštěné alkoholem nebo jiný podobný desinfekční prostředek
- odpadní nádobu odolnou proti propíchnutí a určenou k bezpečné likvidaci použitých injekčních stříkaček.

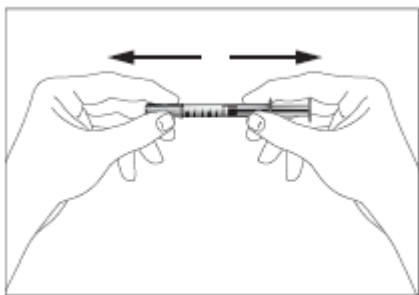
### **Co si mám přichystat, abych si mohl(a) sám/sama podat podkožní injekci?**

1. Snažte se aplikovat si injekci každý den vždy přibližně ve stejnou dobu.
2. Injekční stříkačku s přípravkem Filgrastim ratiopharm vyjměte z chladničky.
3. Zkontrolujte datum použitelnosti přípravku, uvedené na injekční stříkačce (EXP). Přípravek nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce.
4. Zkontrolujte vzhled přípravku. Roztok musí být čirý a bezbarvý. Pokud roztok obsahuje volné částičky, nepoužívejte ho.
5. Pro pohodlnější aplikaci, ponechte injekční stříkačku 30 minut při pokojové teplotě, aby se ohřála, nebo podržte stříkačku několik minut v ruce. Jiným způsobem Filgrastim ratiopharm neohřívejte (například v mikrovlnné troubě nebo horké vodě).
6. Kryt stříkačky sejměte až těsně před tím, než si injekci aplikujete.
7. **Důkladně si umyjte ruce.**
8. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené místo a všechny potřebné pomůcky si rozmístěte tak, abyste na ně dosáhli (předplněnou stříkačku s přípravkem Filgrastim ratiopharm, desinfekční čtverečky napuštěné alkoholem a odpadní nádobu odolnou proti propíchnutí).

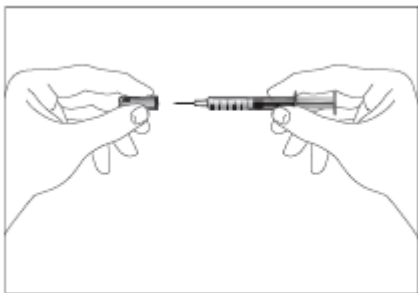
### **Jak si připravit injekci přípravku Filgrastim ratiopharm**

Před aplikací injekce přípravku Filgrastim ratiopharm učiňte následující kroky.

1. Podržte stříkačku a lehce uchopte kryt jehly, aniž byste s ním otáčeli. Za kryt zatáhněte, jak je ukázáno na obrázcích 1 a 2. Nedotýkejte se jehly a netlačte na píst.



1



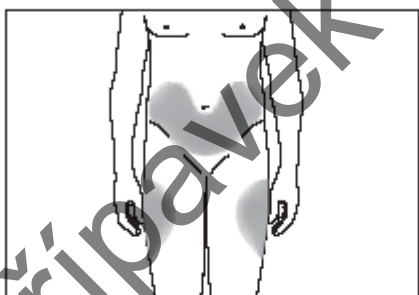
2

2. V předplněné stříkačce se může objevit malá vzduchová bublina. Pokud tomu tak je, lehce na stříkačku poklepte prsty, až se bubliny přesunou do horní části stříkačky. Namiřte injekční stříkačku směrem vzhůru a tlakem na píst vzduch vytlačte.
3. Stříkačka je opatřena objemovou stupnicí. Stiskněte píst a posuňte ho k číslu (ml) na stříkačce, které odpovídá dávce přípravku Filgrastim ratiopharm předepsané Vaším lékařem.
4. Znovu zkontrolujte, zda injekční stříkačka obsahuje správnou dávku přípravku Filgrastim ratiopharm.
5. Nyní můžete předplněnou stříkačku použít.

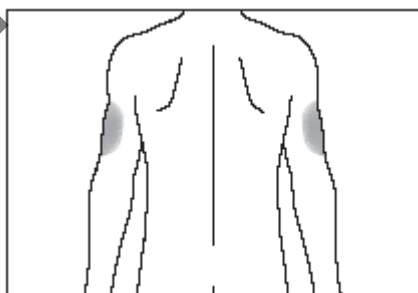
#### **Kam si mám injekci aplikovat?**

Nejvhodnějšími místy pro aplikaci injekce jsou:

- horní plocha stehna
- břicho, vyjma oblasti kolem pupku (viz obrázek 3).



3



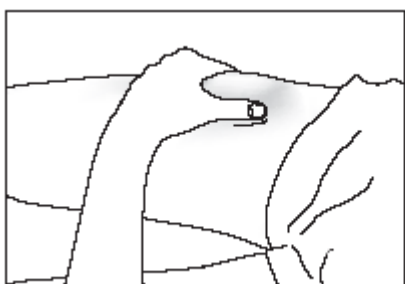
4

Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, mohou využít také zadní plochu paží (viz obrázek 4).

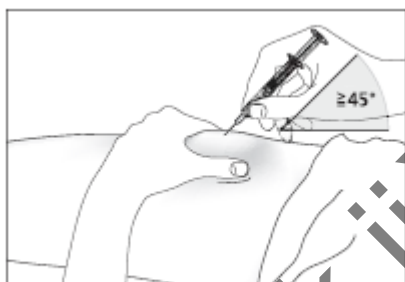
Místa aplikace je lépe každý den střídát a předejít tím vzniku bolestivosti na kterémkoli z míst.

### Jak si mám injekci aplikovat?

1. Kůži dezinfikujte pomocí alkoholového čtverečku a volně, bez mačkání, uchopte mezi palec a ukazováček kožní řasu (viz obrázek 5).
2. Zaveďte celou jehlu do kůže, tak jak Vám to předvedla Vaše zdravotní sestra nebo lékař (viz obrázek 6).
3. Zlehka zatáhněte za píst, abyste se ujistil/a, že nebyla nabodnuta céva. Spatříte-li ve stříkačce krev, jehlu vytáhněte a zaveďte na jiné místo.
4. Tekutinu aplikujte pomalu a rovnoměrně, kožní řasu stále držte.
5. Aplikujte pouze dávku, kterou Vám lékař předepsal.
6. Po aplikaci roztoku jehlu vytáhněte a uvolněte kožní řasu.
7. Každou stříkačku použijte jen jednou. Přípravek, který ve stříkačce zbude, znovu nepoužívejte.



5



6

### Pamatujte

Pokud budete mít jakékoli potíže, neostýchejte se prosím požádat o radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

### Likvidace použitých injekčních stříkaček

- Na použitou injekční stříkačku nenasazujte zpět kryt.
- Použitou injekční stříkačku vyhoďte do odpadní nádoby odolné proti propíchnutí a tuto nádobu uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Naplněnou nádobu zlikvidujte podle pokynů svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Nikdy neodhazujete použité stříkačky do běžného odpadkového koše v domácnosti.

### NÁSLEDUJÍCÍ INFORMACE JSOU URČENY PRO LÉKAŘE NEBO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Filgrastim ratiopharm neobsahuje žádné konzervační látky. Z důvodu možné mikrobiální kontaminace jsou injekce přípravku Filgrastim ratiopharm určeny pouze k jednomu použití.

Náhodné vystavení teplotám pod bodem mrazu nemá negativní účinek na stabilitu přípravku Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm nesmí být ředěn roztokem chloridu sodného. Tento přípravek nesmí být míchán s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou zmíněny dále. Naředěný filgrastim se může adsorbovat na skle a plastech, pokud není ředěný, jak je uvedeno níže.

Pokud je potřeba, může být Filgrastim ratiopharm ředěn roztokem glukózy 50mg/ml (5%) pro infuzi. Nikdy se nedoporučuje ředit přípravek na finální koncentraci nižší než 0,2 MIU (2 µg) na ml. Před použitím by měl být roztok vizuálně zkontrolován. Je možné aplikovat pouze čirý roztok bez jakýchkoliv částic. U pacientů léčených filgrastimem ředěným na koncentraci nižší než 1,5 MIU (15 µg)/ml by měl být přidán humánní albumin (HSA) do finální koncentrace 2 mg/ml. Příklad: Ve finální injekci o objemu 20 ml by měla být k celkové dávce filgrastimu nižší než 30 MIU (300 µg) přidáno 0,2 ml humánního albuminu v koncentraci 200 mg/ml(20%). Filgrastim ratiopharm naředěný v infuzním roztoku glukózy 50mg/ml (5%) je kompatibilní se sklem a řadou plastů včetně PVC, polyolefinu (kopolymer polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit ihned po naředění. Jestliže není použit ihned, doba použitelnosti naředěného přípravku a podmínky jeho uchovávání před použitím podléhají odpovědnosti uživatele a neměly by obvykle překračovat 24 hodin při 2 až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.