

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného roztoku alebo infúzneho roztoku obsahuje 60 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (600 µg) filgrastímu.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 MIU (300 µg) filgrastímu v 0,5 ml injekčného roztoku alebo infúzneho roztoku.

Filgrastim (rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov) je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichii coli* K802.

Pomocná látka: Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný alebo infúzny roztok

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Filgrastim ratiopharm je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov s nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli zhubnému nádorovému ochoreniu (okrem chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu), a na skrátenie trvania neutropénie u pacientov podrobujúcich sa myeloablatívnej liečbe pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých je zvýšené riziko prolongovanej ťažkej neutropénie. Bezpečnosť a účinnosť filgrastímu je podobná u dospelých aj u detí, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu.

Filgrastim ratiopharm je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých s ťažkou vrodennou, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a anamnézou ťažkých alebo opakujúcich sa infekcií, dlhodobé podávanie Filgrastim ratiopharm je indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania infekčných prípadov.

Filgrastim ratiopharm je indikovaný na liečbu perzistentnej neutropénie (ANC menej alebo rovné $1,0 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti na liečbu neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvláštne požiadavky

Liečba filgrastímom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, v ktorom majú skúsenosti s liečbou faktormi stimulujúcimi kolónie granulocytov (G-CSF) a hematológiou a ktoré má potrebné diagnostické vybavenie. Mobilizácia a aferéza sa majú vykonávať v spolupráci

s onko-hematologickým pracoviskom, ktoré má v tejto oblasti zodpovedajúce skúsenosti a kde je možné správne monitorovanie progenitorových krvotvorných buniek.

Zavedená cytotoxická chemoterapia

Odporúčaná dávka filgrastímu je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň. Prvá dávka filgrastímu sa nemá podať skôr ako 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii. Filgrastím sa môže podať raz denne vo forme subkutánnej injekcie alebo intravenózne infúzie zriedenej infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5%) trvajúcim viac ako 30 minút (pozri časť 6.6 pokyny na riedenie).

Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánna cesta. Na základe štúdie sledujúcej podanie jednej dávky sa zistilo, že intravenózne podanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto zistenia pre viacnásobné podanie dávky nie je jasný. Voľba spôsobu podávania závisí od individuálnych klinických okolností. V randomizovaných klinických štúdiách sa použila subkutánna dávka 23 MIU (230 µg)/m²/deň (4,0 až 8,4 µg/kg/deň).

Denné podávanie filgrastímu má pokračovať až kým očakávaný pokles neutrofilov neprejde a kým sa počet neutrofilov nevráti k normálnym hodnotám. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a pri lymfoidnej leukémii sa očakáva, že dĺžka liečby, ktorá spĺňa tieto kritériá, bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej terapii akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu použitej cytotoxickej chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu, sa typicky prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov 1 až 2 dni po začiatku liečby filgrastímom. Avšak na dosiahnutie trvalej terapeutickej odpovede sa nemá liečba filgrastímom prerušiť pred odznením očakávaného poklesu neutrofilov a kým sa počet neutrofilov nevráti k normálnym hodnotám. Predčasné prerušenie liečby filgrastímom pred odznením očakávaného poklesu neutrofilov sa neodporúča.

Liečba pacientov myeloablatívnou liečbou po ktorej nasleduje transplantácia kostnej drene

Odporúčaná úvodná dávka filgrastímu je 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň, ktorá sa podáva ako 30 minútová alebo 24 hodinová intravenózna infúzia alebo 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň, ktorá sa podáva ako kontinuálna 24 hodinová subkutánna infúzia. Filgrastím sa má riediť v 20 ml infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (pozri časť 6.6 pokyny na riedenie).

Prvá dávka filgrastímu sa nesmie podať skôr ako 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii a do 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Len čo sa prekročí dolná hranica (nadir) počtu neutrofilov, denná dávka filgrastímu sa musí titrovať nasledovne v závislosti od odpovede neutrofilov:

Počet neutrofilov	Úprava dávky filgrastímu
> 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	Znížiť na 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň
Potom, ak absolútny počet neutrofilov zostáva > 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 ďalších po sebe nasledujúcich dní	Prerušiť liečbu filgrastímom
Ak absolútny počet neutrofilov klesne počas liečby na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dávku filgrastímu treba znova stupňovať podľa vyššie uvedených krokov.	

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu liečbu nasledovanú autológou transplantáciou progenitorových buniek periférnej krvi.

Odporúčaná dávka filgrastímu na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC) v monoterapii je 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň vo forme kontinuálnej 24 hodinovej subkutánnej infúzie alebo ako jedna subkutánna injekcia raz denne počas 5 až 7 po sebe nasledujúcich dní. Pri príprave infúzií sa musí filgrastím rozriediť v 20 ml infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (pozri časť 6.6

pokyny na riedenie). Načasovanie leukaferézy: 1 alebo 2 leukaferézy na 5 a 6 deň sú často dostačujúce. Za iných okolností môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Dávkovanie filgrastímu treba zachovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka filgrastímu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň, podávaná denne formou subkutánnej injekcie od prvého dňa po skončení chemoterapie, až do odznenia očakávaného poklesu neutrofilov, kým počet neutrofilov nedosiahne normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v čase pri zvýšení ANC hodnôt od $< 0,5 \times 10^9/l$ až do $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientov, ktorí sa nepodrobili extenzívnej chemoterapii, postačí obyčajne jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Na mobilizáciu rastu PBPC u zdravých darcov pred alogénnou transplantáciou progenitorových buniek periférnej krvi

Na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov sa má filgrastím podávať subkutánne v dávke 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa získalo 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou (SCN)

Vrodená neutropénia

Doporučená úvodná dávka je 1,2 MIU (12 µg)/kg/deň subkutánne v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia

Doporučená úvodná dávka je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň subkutánne v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach.

Úprava dávkovania

Filgrastím treba podávať denne vo forme subkutánnej injekcie dovtedy, kým počet neutrofilov nedosiahne a neudrží sa na hodnote vyššej ako $1,5 \times 10^9/l$. Keď sa získa odpoveď, stanoví sa minimálna účinná dávka na udržanie tejto hladiny. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie lieku. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa úvodná dávka môže zdvojnásobiť alebo rozdeliť na polovicu v závislosti od pacientovej odpovede. Následne sa môže dávka individuálne upraviť každé 1 až 2 týždne tak, aby sa priemerný počet neutrofilov udržal medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rýchlejší režim zvyšovania dávky môže prísť do úvahy u pacientov s trvajúcimi ťažkými infekciami. V klinických skúškach 97 % pacientov, u ktorých sa prejavila odpoveď, bola úplná odpoveď pri dávkach 2,4 MIU (24 µg)/kg/deň. Dlhodobá bezpečnosť podávania filgrastímu v dávkach vyšších ako 2,4 MIU (24 µg)/kg/deň u pacientov s SCN nebola stanovená.

Pacienti s infekciou HIV

Na zvrát neutropénie

Odporúčaná úvodná dávka filgrastímu je 0,1 MIU (1 µg)/kg/deň sa podáva denne vo forme subkutánnej injekcie s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 MIU (4 µg)/kg/deň, kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách > 90 % pacientov odpovedalo na tieto dávky a zvrát neutropénie sa v priemere dosiahol po 2 dňoch.

U malého počtu pacientov (< 10 %) boli na dosiahnutie zvratu neutropénie potrebné dávky až do 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň.

Na udržanie normálneho počtu neutrofilov

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť úvodnú dávku a zmeniť dennú dávku na 30 MIU (300 µg)/deň vo forme subkutánnej injekcie. Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v závislosti od pacientovho ANC na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách vyšších ako $2,0 \times 10^9/l$. V klinických

štúdiách bola potrebná dávka 30 MIU (300 µg)/deň počas jedného až siedmich dní v týždni, aby sa hodnota ANC udržala na hodnote vyššej ako $2,0 \times 10^9/l$, s priemernou frekvenciou dávky 3 dni v týždni. Dlhodobé podávanie lieku môže byť potrebné na udržanie hodnoty ANC vyššej ako $2,0 \times 10^9/l$.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Klinické štúdie s filgrastímom zahŕňajú nízky počet starších pacientov, avšak osobitné štúdie zamerané na túto vekovú skupinu sa neuskutočnili a preto nie je možné stanoviť špecifické odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Pacienti s renálnym alebo hepatálnym poškodením

Štúdie filgrastímu na pacientoch s ťažkým poškodením renálnych alebo pečenej funkcií demonštrujú podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u normálnych jedincov. Úprava dávky v týchto prípadoch nie je potrebná.

Použitie u pediatrických pacientov s SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov sledovaných v SCN testovacím programe bolo mladších ako 18 rokov. Bola dokázaná účinnosť terapie v tejto vekovej kategórii, ku ktorej patrili väčšinou pacienti s vrodenou neutropéniou. U pediatrických pacientov, u ktorých sa liečila ťažká chronická neutropénia, neboli žiadne rozdiely v bezpečnostných profiloch.

Údaje z klinických štúdií na pediatrických pacientoch poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastímu u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou je podobná.

Odporúčané dávkovanie pediatrickým pacientom je rovnaké ako dospelým liečeným myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Špeciálne upozornenia

Filgrastím sa nesmie používať na zvýšenie dávky cytotoxickej liečby nad zavedené dávkovacie schémy (pozri nižšie).

Filgrastím sa nesmie podávať pacientom s ťažkou kongenitálnou neutropéniou (Kostmanovým syndrómom) s abnormálnou cytogenetikou (pozri nižšie).

Špeciálne upozornenia u pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže *in vitro* podporovať rast myeloidných buniek a podobné účinky je možné taktiež pozorovať *in vitro* na niektorých nemyeloidných bunkách.

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastímu pacientom s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myeloidnou leukémiou nebola stanovená. Preto filgrastím nie je indikovaný na použitie za týchto podmienok. Mimoriadnu opatrnosť treba venovať pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou akútnou myeloidnou leukémiou (AML) sa musí filgrastím podávať s opatrnosťou.

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastímu u pacientov s de novo AML mladších ako 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami [t(8;21), t(15;17) a inv(16)] nebola stanovená.

Ostatné špeciálne upozornenia

Monitorovanie hustoty kostí môže byť indikované u pacientov s osteoporotickým ochorením kostí, ktorí podstupujú nepretržitú liečbu filgrastímom dlhšie ako 6 mesiacov.

Zriedkavé pľúcne nežiaduce účinky, najmä intersticiálna pneumónia, sa zaznamenali po podaní G-CSF. Pacienti, ktorí mali v nedávnej minulosti pľúcne infiltráty alebo pneumóniu, môžu byť viac rizikovní. Nástup pľúcnych príznakov ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe v spojení s rádiologickými príznakmi pľúcnych infiltrátov a zhoršenia pľúcnych funkcií môžu byť úvodnými príznakmi syndrómu respiračného distresu u dospelých (ARDS). V týchto prípadoch sa má filgrastím vysadiť a treba zahájiť vhodnú liečbu.

Osobitné upozornenia pre pacientov s rakovinou

Leukocytóza

Počet bielych krviniek $100 \times 10^9/l$ a vyšší bol pozorovaný u menej ako 5 % pacientov, ktorí sa liečili filgrastímom v dávke nad 0,3 MIU/kg/deň (3 $\mu g/kg/deň$). Neopísali sa žiadne nežiaduce účinky, ktoré bolo možné pripísať priamo tomuto stupňu leukocytózy. Avšak vzhľadom na potenciálne riziká spojené s ťažkou leukocytózou sa má počet bielych krviniek počas liečby filgrastímom pravidelne kontrolovať. Ak počet leukocytov prevýši $50 \times 10^9/l$ po ich očakávanom poklese, liečba filgrastímom sa musí okamžite prerušiť. Ak sa však počet leukocytov počas liečby filgrastímom z dôvodu mobilizácie progenitorových buniek periférnej krvi zvýši na $70 \times 10^9/l$, treba podávanie filgrastímu vysadiť alebo znížiť jeho dávkovanie.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov chemoterapiou vo vysokých dávkach je potrebná mimoriadna opatrnosť, pretože sa nedokázali priaznivejšie vyhliadky nádoru a intenzifikované dávkovanie chemoterapeutík môže viesť k zvýšenej toxicite vrátane kardiálnych, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku špecifických chemoterapeutík, ktoré boli použité).

Liečba samotným filgrastímom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. Pacient môže byť vo vyššom riziku vzniku trombocytopénie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky podľa predpísaného režimu). Odporúča sa pravidelné sledovanie počtu trombocytov a hematokritu. Osobitná opatrnosť sa musí dodržiavať počas podávania jedného alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú ťažkú trombocytopéniu.

Dokázalo sa, že použitie filgrastímom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopénie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Ostatné špeciálne upozornenia

Účinky filgrastímu u pacientov s výrazne zníženými myeloidnými progenitormi sa neskúmali. Filgrastím účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov neutrofilov môže byť odpoveď oslabená (napr. u tých, ktorí sú liečení rozsiahlou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii kostnej drene tumormi).

U pacientov dostávajúcich G-CSF boli po alogénnej transplantácii kostnej drene hlásené reakcie štep proti hostiteľovi (GvHD, graft versus host disease) a úmrtia (pozri časť 5.1).

Zvýšená hematopoetická aktivita kostnej drene, ako odpoveď na liečbu rastovým faktorom, je po kostnom zobrazovaní spojená s prechodnými pozitívnymi nálezmi. Toto sa musí brať do úvahy pri vyhodnocovaní výsledkov kostného zobrazovania.

Špeciálne upozornenia u pacientov podstupujúcich mobilizáciu progenitorových buniek periférnej krvi

Mobilizácia

Nie sú žiadne prospektívne randomizované porovnania dvoch odporúčaných metód mobilizácie (samotný filgrastím alebo v kombinácii s myelosupresívnou chemoterapiou) v rámci rovnakej populácie pacientov. Stupeň rozdielov medzi jednotlivými pacientmi a laboratórnymi vyšetreniami CD34⁺ buniek značí, že je priame porovnanie rozličných štúdií ťažké. Preto je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Výber mobilizačnej metódy je potrebné zvážiť vzhľadom na celkové ciele liečby individuálneho pacienta.

Predchádzajúca liečba cytotoxickými látkami

Pacienti, ktorí sa podrobili predchádzajúcej veľmi extenzívnej myelosupresívnej liečbe, nemusia dosiahnuť dostatočnú mobilizáciu PBPC, aby získali odporúčané minimum ($2,0 \times 10^6$ buniek CD34⁺/kg) alebo urýchlenie zotavovania trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické látky preukazujú osobitnú toxicitu voči zásobe hepatopoetických progenitorov a môžu tak nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o mobilizáciu progenitorov podávajú látky ako melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, tieto môžu obmedziť zber progenitorov. Avšak podávanie melfalanu, karboplatiny alebo BCNU spolu s filgrastímom sa ukázalo ako účinné pri mobilizácii progenitorov. V prípade, že sa predpokladá transplantácia progenitorových buniek periférnej krvi, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vo včasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním chemoterapie vo vysokých dávkach. Ak sú zbery neadekvátne vzhľadom na hore uvedené kritériá, musia sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré nevyžadujú podporu progenitorov.

Zhodnotenie zberov progenitorových buniek

Pri hodnotení počtu progenitorových buniek odobraných od pacientov liečených filgrastímom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy počtu CD34⁺ buniek kolíšu v závislosti od presnosti použitej metodológie a preto odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistické analýzy vzťahu medzi počtom re-infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou zotavenia trombocytov po chemoterapii vo vysokých dávkach naznačujú zložitý, avšak kontinuálny vzťah.

Odporúčenie minimálneho zberu $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach, ktoré viedli k primeranej hematologickej obnove. Zbery prevyšujúce túto hodnotu korelujú s rýchlejšim zotavením, zbery nižšie ako táto hodnota sú spojené s pomalším zotavením.

Špeciálne upozornenia týkajúce sa zdravých darcov podstupujúcich mobilizáciu progenitorových buniek periférnej krvi

Mobilizácia PBPC nepredstavuje priamy klinický úžitok pre zdravých darcov a prichádza do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Mobilizácia PBPC prichádza do úvahy len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek. Mimoriadna pozornosť sa má venovať hematologickým hodnotám a infekčným ochoreniam.

Bezpečnosť a účinnosť filgrastímu nebola stanovená u zdravých darcov < 16 rokov alebo > 60 rokov.

Prechodná trombocyropénia (počet trombocytov < $100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastímu a po leukaferéze sa pozorovala u 35 % hodnotených pacientov. V tejto skupine bol v dôsledku leukaferézy v dvoch prípadoch počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$.

Ak sú potrebné viaceré leukaferézy, mimoriadna pozornosť sa má venovať darcom s počtom trombocytov < $100 \times 10^9/l$ pred leukaferézou. Aferéza sa vo všeobecnosti nemá vykonať, ak je počet trombocytov < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sú liečení antikoagulanciami alebo majú poruchy hemostázy.

Podávanie filgrastímu sa musí prerušiť alebo jeho dávkovanie sa má znížiť, ak počet leukocytov vystúpi na $> 70 \times 10^9/l$.

Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, sa majú monitorovať, až kým sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

U normálnych darcov sa po podaní G-CSF pozorovali prechodné cytogenetické modifikácie. Význam týchto zmien v zmysle vzniku hematologickej malignity nie je známy. Sledovanie dlhodobej bezpečnosti darcov pokračuje. Zvýšené riziko malígnych myeloidných klonov nemožno vylúčiť. Odporúča sa, aby stredisko aferézy podávalo systematickú správu a sledovalo darcov kmeňových buniek počas najmenej 10 rokov, čím sa zabezpečí monitorovanie dlhodobej bezpečnosti.

Po podaní faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (G-CSF) sa u zdravých darcov a pacientov vyskytli bežné, avšak všeobecne asymptomatické prípady splenomegálie a veľmi zriedkavé prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli fatálne. Preto sa musí pozorne sledovať veľkosť sleziny (napr. klinickým vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny sa musí zvážiť u darcov a/alebo u pacientov, ktorí uvádzajú bolesť v ľavej hornej abdominálnej oblasti alebo v hornej časti ramena.

U zdravých darcov boli po uvedení na trh veľmi zriedkavo hlásené pľúcne nežiaduce účinky (hemoptýza, pľúcna hemorágia, pľúcne infiltráty, dyspnoe a hypoxia). V prípade suspektných alebo potvrdených pľúcnych nežiaducich účinkov sa má zvážiť prerušenie liečby filgrastimom a poskytnúť náležitá lekárska starostlivosť.

Špeciálne upozornenia týkajúce sa príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Najnovšie údaje naznačujú, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom kmeňových krvotvorných buniek periférnej krvi a príjemcom sa môžu spájať so zvýšeným rizikom akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Špeciálne upozornenia u pacientov SCN

Hodnoty krvného obrazu

Počet trombocytov sa musí dôsledne sledovať, najmä počas prvých týždňov liečby filgrastimom. Intermittentné prerušenie liečby alebo zníženie dávkovania filgrastímu sa musí zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinula trombocytopenia, t.j. trvalý pokles počtu trombocytov $< 100\,000/mm^3$.

V krvnom obraze sa môžu vyskytnúť aj iné zmeny, vrátane anémie a prechodných vzostupov myeloidných progenitorov, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie počtu krviniek.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Mimoriadna pozornosť sa musí venovať odlišeniu diagnózy ťažkej chronickej neutropénie od ostatných hematologických porúch, ako je aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa musí vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym počtom a počtom trombocytov a vyhodnotiť morfológiu kostnej drene a karyotyp.

U pacientov s SCN liečených filgrastimom sa počas klinického skúšania zistil nízky výskyt (približne 3%) myelodysplastického syndrómu (MDS) alebo leukémie. Toto pozorovanie sa vykonávalo len u pacientov s vrodennou neutropéniou. MDS a leukémia sú prirodzenými komplikáciami choroby a ich súvislosť s liečbou filgrastimom nie je jasná. U podskupiny približne 12% pacientov s normálnou cytogenetikou vo východiskovom bode sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili odchýlky vrátane monozómie 7. Ak sa u pacientov s SCN vyvinú abnormality cytogenetiky, je potrebné starostlivo zvážiť riziká a výhody pokračovania liečby filgrastimom. Liečba filgrastimom sa

má prerušiť, ak sa objaví MDS alebo leukémia. V súčasnosti nie je jasné, či dlhotrvajúca liečba pacientov s SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým odchýlkam, MDS alebo k leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča pravidelne vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ostatné špeciálne upozornenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Zväčšenie sleziny je priamy dôsledok liečby filgrastímom. V štúdiách sa zaznamenalo, že tridsať jeden percent (31%) pacientov malo hmatateľnú splenomegáliu. Čoskoro po začiatku liečby filgrastímom sa rádiologicky zistilo zväčšenie objemu sleziny, ktoré postupne prešlo do ustáleného stavu. Zistilo sa, že zníženie dávok viedlo k spomaleniu až zastaveniu zväčšovania sleziny, avšak u 3 % pacientov bola potrebná splenektómia. Veľkosť sleziny treba pravidelne sledovať. Na zistenie abnormálneho zväčšenia objemu sleziny postačuje vyšetrenie brucha hmatom.

U malého počtu pacientov sa vyskytla hematúria/proteinúria. Na sledovanie tohto stavu je potrebné pravidelné vyšetrovanie moču.

Bezpečnosť a účinnosť lieku u novorodencov a pacientov s autoimúnnou neutropéniou nebola stanovená.

Špeciálne upozornenia u pacientov s infekciou HIV

Hodnoty krvného obrazu

Najmä počas prvých týždňov liečby filgrastímom sa má pozorne sledovať absolútny počet neutrofilov (ANC). Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastímu značným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 – 3 dní podávania filgrastímu sa odporúča denné monitorovanie ANC. Potom sa počas prvých dvoch týždňov odporúča monitorovať ANC najmenej dva krát týždenne a následne počas udržiavacej liečby jedenkrát týždenne alebo raz za dva týždne. Počas intermitentného dávkovania 30 MIU (300 µg)/deň filgrastímu sa u ANC pacientov môžu objaviť veľké výkyvy. Na určenie spodnej hranice ANC pacienta sa odporúča odobrať krvné vzorky na určenie ANC bezprostredne pred akýmkoľvek plánovaným podaním filgrastímu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnych liečiv

Liečba samotným filgrastímom nevylučuje trombocytopéniu a anémiu spôsobenú myelosupresívnymi liekmi. Následkom možného prijatia vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastímom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvinutia trombocytopénie a anémie. Preto sa odporúča pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a maligne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť zapríčinená preniknutím oportúnnych infekcií do kostnej drene, napríklad komplexom *Mycobacterium avium* alebo malígnymi ochoreniami, napríklad lymfómom. U pacientov so známou infiltráciou infekcií do kostnej drene alebo s malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastímu na liečbu neutropénie zväžiť aj vhodná liečba na terapiu základného ochorenia. Účinky filgrastímu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou infekcie do kostnej drene alebo malígnym ochorením neboli dobre stanovené.

Špeciálne upozornenia pri kosáčikovitej anémii

Kríza kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch fatálna, sa zaznamenala pri použití filgrastímu u pacientov s kosáčikovitým ochorením. Lekári musia byť pri predpisovaní filgrastímu pacientom s kosáčikovitou anémiou opatrní, a liek predpísať len v prípade, že starostlivo zvážia pomer potenciálneho rizika a benefitu.

Pomocné látky

Filgrastim ratiopharm obsahuje sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami fruktózovej intolerancie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovila. Vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu sa neodporúča podávať filgrastim v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii. Predbežné dôkazy pozorované na malej skupine pacientov liečených súbežne s filgrastimom a 5-fluorouracylom poukazujú na to, že sa priebeh neutropénie môže zhoršiť.

Možné interakcie s ostatnými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ v klinických pokusoch nepreskúmali.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, pravdepodobne môže zvýšiť účinok filgrastimu. Hoci táto interakcia ešte nebola formálne preskúmaná, neexistuje dôkaz o tom, že táto interakcia je škodlivá.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú dostatočné údaje o použití filgrastimu u gravidných žien. Existujú literárne údaje popisujúce transplacentárny prechod filgrastimu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Filgrastim sa počas gravidity nemá používať, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Nie je známe, či sa filgrastim vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie filgrastimu do mlieka sa na zvieratách neštudovalo. Pri rozhodovaní či prerušiť alebo neprerušiť dojčenie alebo pokračovať či prerušiť liečbu filgrastimom sa má zvážiť prínos dojčenia dieťaťa a prínos liečby filgrastimom matke.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Filgrastim má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacient pociťuje únavu, treba ho upozorniť na opatrnosť pri vedení vozidla a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas klinických štúdií bolo Filgrastim ratiopharmu vystavených 541 pacientov s rakovinou a 188 zdravých dobrovoľníkov. Bezpečnostný profil Filgrastim ratiopharmu, ktorý sa pozoroval v týchto klinických štúdiách, zodpovedal tomu, čo bol hlásený s referenčným produktom použitým v týchto štúdiách.

Nasledujúce nežiaduce účinky a frekvencia ich výskytu bola pozorovaná pri liečbe filgrastimom na základe publikovaných informácií.

Základom pre opis výskytu nežiaducich účinkov sú tieto údaje o frekvencii:

Veľmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100, < 1/10
Menej časté:	≥ 1/1000, < 1/100
Zriedkavé:	≥ 1/10000, < 1/1000
Veľmi zriedkavé:	< 1/10000
Neznáme:	nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

U pacientov s rakovinou

Počas klinického skúšania boli najčastejšími nežiaducimi účinkami pri podávaní filgrastímu v odporúčanom dávkovaní mierna až stredne silná muskuloskeletárna bolesť vyskytujúca sa u 10 % pacientov a ťažká muskuloskeletárna bolesť u 3 % pacientov. Muskuloskeletárna bolesť sa dá zvyčajne zvládnuť štandardnými analgetikami. Medzi menej časté nežiaduce účinky patria ťažkosti s močením, najmä mierna alebo stredne závažná dyzúria.

V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, filgrastím nezvýšil výskyt nežiaducich účinkov spojených s cytotoxickou chemoterapiou. Medzi nežiaduce účinky hlásené s rovnakou frekvenciou u pacientov liečených kombináciou filgrastím/chemoterapia a placebo/chemoterapia patrí nevoľnosť a dávenie, alopecia, hnačka, slabosť, nechutenstvo, mukozitída, bolesť hlavy, kašeľ, kožná vyrážka, bolesť hrudníka, celková slabosť, bolesť hrdla, zápcha a nešpecifikovaná bolesť.

Pozorovali sa reverzibilné, od dávky závislé a obvykle mierne alebo stredne závažné zvýšenia laktátdehydrogenázy (LDH) u približne 50% pacientov, alkalického fosfatázy u približne 35 % pacientov, sérovej kyseliny močovej u približne 25% pacientov a gama-glutamyltranspeptidázy (GGT) u približne 10% pacientov pri použití filgrastímu v odporúčaných dávkach.

Zriedkavo sa pozorovalo prechodné zníženie krvného tlaku, ktoré nevyžadovalo klinickú liečbu.

U pacientov dostávajúcich G-CSF boli po alogénnej transplantácii kostnej drene hlásené GvHD a úmrtia (pozri časť 5.1).

Cievne poruchy vrátane veno-okluzívneho ochorenia a poruchy objemu telesných tekutín sa v zriedkavých prípadoch pozorovali u pacientov, ktorí sa podrobili chemoterapii vo vysokých dávkach pred transplantáciou autológnej kostnej drene. Príčinná súvislosť s liečbou filgrastímom nebola potvrdená.

U pacientov liečených filgrastímom sa veľmi zriedkavo pozorovali prípady kožnej vaskulitídy. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov, ktorým bol podávaný filgrastím nie je známy.

Príležitostne sa pozoroval výskyt Sweetovho syndrómu (akútna febrilná dermatóza). Hoci významné percento týchto pacientov trpelo leukémiou, stavom, ktorý sa spája so Sweetovým syndrómom, príčinná súvislosť s filgrastímom nebola určená.

V jednotlivých prípadoch sa pozorovalo zhoršenie reumatoidnej artritídy.

U pacientov s rakovinou liečených filgrastímom sa zaznamenala pseudodna.

Zriedkavé pľúcne nežiaduce účinky vrátane intersticiálnej pneumónie, pľúcneho edému a pľúcnych infiltrátov sa v niektorých prípadoch pozorovali s následným zlyhaním pľúc alebo tiesňovým respiračným syndrómom dospelých (ARDS), ktorý môže zapríčiniť smrť (pozri časť 4.4).

Alergické reakcie: reakcie alergického typu, vrátane anafylaxie, kožnej vyrážky, urtikárie, angioedému, dyspnoe a hypotenzie, vyskytujúce sa v úvodnej alebo dodatočnej liečbe, sa zaznamenali u pacientov užívajúcich filgrastím. Celkovo boli hlásenia častejšie po intravenóznom podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy zopakovali, takže sa predpokladá príčinný vzťah. Filgrastím sa musí natrvalo vysadiť u pacientov, ktorí mali skúsenosti so závažnou alergickou reakciou.

U pacientov s kosáčikovitou anémiou boli hlásené ojedinelé prípady kríz kosáčikovitej anémie (pozri časť 4.4).

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Veľmi časté	Zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšené LDH, zvýšená kyselina močová
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesť hlavy
<i>Cievne poruchy</i>	Zriedkavé	Cievna porucha
<i>Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Časté	Kašeľ, bolesť hrdla
	Veľmi zriedkavé	Pľúcne infiltráty
<i>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</i>	Veľmi časté	Nevoľnosť/vracanie
	Časté	Zápcha, anorexia, hnačka, mukozitída
<i>Ochorenia pečene a žlčových ciest</i>	Veľmi časté	Zvýšenie GGT
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	Alopécia, kožná vyrážka
	Veľmi zriedkavé	Sweetov syndróm, kožná vaskulitída
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Veľmi časté	Bolesť v hrudníku, muskuloskeletárna bolesť
	Veľmi zriedkavé	Zhoršenie reumatoidnej artritídy
<i>Poruchy obličiek a močovej sústavy</i>	Veľmi zriedkavé	Poruchy močenia
<i>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</i>	Časté	Únava, celková slabosť
	Menej časté	Nešpecifikovaná bolesť
	Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie

U zdravých darcov, ktorí podstúpili mobilizáciu kmeňových krvotvorných buniek periférnej krvi

Najčastejšie uvádzaným nežiaducim účinkom bola mierna až stredne závažná prechodná muskuloskeletárna bolesť. Leukocytóza ($WBC \geq 50 \times 10^9/l$) sa pozorovala u 41 % darcov a prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastímu a leukaferéze sa pozorovala u 35 % darcov.

U zdravých darcov, ktorým bol podávaný filgrastím sa pozorovalo prechodné, malé zvýšenie hladín alkalické fosfatázy, LDH, SGOT (sérovej glutamín oxaloacetátvej transaminázy) a kyseliny močovej. Toto zvýšenie bolo bez klinických následkov.

Veľmi zriedkavo sa pozorovalo zhoršenie artritických symptómov.

Veľmi zriedkavo boli hlásené symptómy, ktoré naznačovali ťažké alergické reakcie.

V štúdiách zameraných na darcov PBPC sa pozorovali bolesti hlavy, zrejme v dôsledku podávania filgrastímu.

U zdravých darcov a pacientov po podávaní G-CSF sa často pozorovali vo všeobecnosti asymptomatické prípady splenomegálie a veľmi zriedkavé prípady ruptúry sleziny (pozri časť 4.4).

U zdravých darcov boli po uvedení na trh hlásené pľúcne nežiaduce účinky (hemoptýza, pľúcna hemorágia, pľúcna infiltrácia, dyspnoe a hypoxia) (pozri časť 4.4).

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
<i>Ochorenia krvi a lymfatického systému</i>	Veľmi časté	Leukocytóza, trombocytopénia
	Menej časté	Poruchy sleziny
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Časté	Zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšené LDH
	Menej časté	Zvýšený SGOT, hyperurikémia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Veľmi časté	Bolesť hlavy
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť
	Menej časté	Zhoršenie reumatoidnej artritídy
<i>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté	Ťažké alergické reakcie

U pacientov s SCN

Pri liečbe filgrastímom sa u pacientov s SCN hlásili nežiaduce účinky, pričom sa u niektorých pacientov ich výskyt postupne s časom znižoval.

Najčastejšie nežiaduce účinky pripisované filgrastímu sú bolesti kostí a celková muskuloskeletárna bolesť.

Medzi ostatné nežiaduce účinky patrí zväčšenie sleziny, ktoré môže byť v malej časti prípadov progresívne a trombocytopénia. Krátko po začatí liečby filgrastímom sa u menej ako 10 % pacientov vyskytli bolesti hlavy a hnačka. Taktiež boli hlásené anémia a epistaxia.

Pozorovalo sa prechodné zvýšenie hladiny sérovej kyseliny močovej, laktátdehydrogenázy a alkalickéj fosfatázy bez klinických prejavov. Pozoroval sa prechodný mierny pokles hladiny glukózy v krvi po požití potravy.

Medzi nežiaduce účinky, ktoré je možno spájať s liečbou filgrastímom a ktoré sa typicky vyskytujú u < 2% pacientov s SCN, patria reakcie v mieste vpichu, bolesti hlavy, hepatomegália, artralgia, alopecia, osteoporóza a vyrážka.

Počas dlhotrvajúcej liečby sa kožná vaskulitída vyskytla u 2% pacientov s SCN. V ojedinelých prípadoch sa vyskytla proteinúria/hematúria.

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Ochorenia krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia, splenomegália
	Časté	Trombocytopenia
	Menej časté	Poruchy sleziny
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Pokles glukózy, zvýšenie alkalického fosfatázy, zvýšenie LDH, hyperurikémia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Epistaxia
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka
Ochorenia pečene a žlčových ciest	Časté	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Alopécia, kožná vaskulitída, bolesť v mieste vpichu, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť
	Časté	Osteoporóza
Poruchy obličiek a močovej sústavy	Menej časté	Hematuria, proteinúria

U pacientov s HIV

V klinických štúdiách boli jedinými nežiaducimi účinkami, ktoré sa pripisovali podávaniu filgrastímu muskuloskeletárna bolesť, prevažne mierna až stredne závažná bolesť kostí a myalgia. Výskyt týchto nežiaducich účinkov bol podobný ako u pacientov s rakovinou.

V súvislosti s liečbou filgrastímom sa u menej ako 3% pacientov pozorovalo zväčšenie sleziny. Vo všetkých prípadoch bolo mierneho až stredne ťažkého stupňa po palpačnom vyšetrení a klinický nález bol benígny. Žiadny pacient nemal diagnózu hypersplenizmu a žiadny pacient nepodstúpil splenektómiu. Splenomegália je častým nálezom u pacientov s infekciou HIV a je prítomná v rôznych stupňoch u väčšiny pacientov s AIDS, vzťah k liečbe filgrastímom nie je jasný.

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Ochorenia krvi a lymfatického systému	Časté	Poruchy sleziny
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

Prerušenie liečby filgrastímom zvyčajne vedie k 50 % zníženiu počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s návratom k normálnym hodnotám v priebehu 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Faktory stimulujúce kolónie
ATC kód: L03AA02

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Filgrastim ratiopharm obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastim) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu

neutrofilov v periférnej krvi v priebehu 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov s SCN môže filgrastím navodiť mierne zvýšenie počtu cirkulujúcich eozinofilov alebo bazofilov voči základnej hladine. Niektorí títo pacienti môžu mať eozinofiliu alebo bazofiliu pred liečbou. Pri dodržaní odporúčaného dávkovania závisí zvýšenie počtu neutrofilov od dávky. Neutrofilny vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastímom, majú normálnu alebo lepšiu funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastímom klesá počet cirkulujúcich neutrofilov o 50% v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastímu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu významne znižuje výskyt, závažnosť a trvanie neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastímom významne skracuje čas trvania febrilnej neutropénie, užívania antibiotík a hospitalizácie po chemoterapii akútnej myeloidnej leukémie alebo po myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Výskyt horúčky a zaznamenaných infekcií nebola znížená. Čas trvania horúčky sa u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu liečbu s následnou transplantáciou kostnej drene neskrátil.

Použitie filgrastímu, či už samotného alebo po chemoterapii vedie k mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC je možné odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxickú terapiu vo vysokých dávkach, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako doplnok k nej. Podanie progenitorových buniek kostnej drene urýchľuje zotavenie krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov.

U príjemcov alogénnych periférnych progenitorových buniek mobilizovaných filgrastímom došlo podstatne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času neliečenej obnovy počtu trombocytov v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia hodnotiaca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou poukázala na zvýšenie rizika výskytu GvHD, mortality spojennej s liečbou (TRM, *treatment related mortality*) a mortality po podaní G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii sa u pacientov s akútnou a chronickou myelogénnou leukémiou nezistil žiadny vplyv na riziko výskytu GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií o alogénnych transplantáciách vrátane výsledkov z deviatich prospektívnych randomizovaných klinických skúšaní, 8 retrospektívnych štúdií a 1 štúdie typu prípad - kontrola sa nezistil vplyv na riziko výskytu akútnej GvHD, chronickej GvHD ani včasnej mortality spojennej s liečbou.

Relatívne riziko (95 % IS) výskytu GvHD a TRM po liečbe s G-CSF po transplantácii kostnej drene					
<i>Publikácia</i>	<i>Obdobie trvania štúdie</i>	<i>N</i>	<i>Akútny stupeň II-IV GvHD</i>	<i>Chronická GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; niektoré štúdie používali GM-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov).					
^b Analýza zahŕňa pacientov, ktorí počas tohto obdobia podstúpili transplantáciu kostnej drene.					

Pred alogénnou PBPC transplantáciou sa použitie filgrastímu na mobilizáciu PBPC zdravých darcov umožňuje získanie 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti, a to u väčšiny darcov po dvoch leukaferézach. U zdravých darcov sa dávka 10 µg/kg/deň podáva subkutánne počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dňoch.

Podávanie filgrastímu pacientom, deťom alebo dospelým s SCN (ťažkou vrodennou, cyklickou a idiopatickou neutropéniou) vedie k pretrvávajúcemu zvýšeniu absolútneho počtu neutrofilov v periférnej krvi a k redukcii infekcie a súvisiacich príhod.

Podávanie filgrastímu pacientom s HIV infekciou vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo myelosupresívnych liekov. Nebolo dokázané, že pacienti s HIV infekciou liečení filgrastímom vykazujú zvýšenú HIV replikáciu.

G-CSF tak, ako i iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky.

Účinnosť a bezpečnosť Filgrastim ratiopharmu sa posudzovala v randomizovanej, kontrolovanej fáze III štúdie pri rakovine prsníka, rakovine pľúc a Non-Hodgkin Lymfóme. Nie sú žiadne relevantné rozdiely medzi Filgrastim ratiopharmom a referenčným liekom, čo sa týka trvania závažnej neutropénie a výskytu febrilnej neutropénie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Randomizovaná, jednostranne slepá, krossoverová štúdia jednotlivých dávky na 196 zdravých dobrovoľníkoch preukázala, že farmakokinetický profil Filgrastim ratiopharmu bol porovnateľný so štúdiou referenčného lieku po subkutánnom a intravenóznom podaní.

Klírens filgrastímu po subkutánnom a po intravenóznom podaní sa dá charakterizovať farmakokinetikou 1 rádu. Priemerný polčas eliminácie filgrastímu zo séra je približne 3,5 hodiny s hodnotou klírensu približne 0,6 ml/min./kg. Kontinuálna infúzia filgrastímu pacientom, ktorí sa zotavili po autológnej transplantácii kostnej drene, trvajúca až do 28 dní neviedla k akumulácii lieku a polčas eliminácie mal porovnateľné hodnoty. Koncentrácia filgrastímu v sére je priamo úmerná dávke, či už bol podaný intravenózne alebo subkutánne. Po subkutánnom podaní lieku v odporúčaných dávkach sa v sére koncentrácie udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 až 16 hodín. Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

U pacientov s rakovinou bol farmakokinetický profil po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní Filgrastim ratiopharmu a referenčného lieku porovnateľný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a lokálnej znášanlivosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické údaje z obvyklých štúdií toxicity opakovanej dávky preukázali očakávané farmakologické účinky vrátane zvýšeného počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie kostnej drene, extramedulárnej hematopoézy a zväčšenej sleziny.

Nepozoroval sa žiadny účinok na plodnosť samcov a samic potkanov alebo graviditu potkanov. Zo štúdií na potkanoch a králikoch neexistujú žiadne dôkazy o teratogenności filgrastímu. U králikov sa pozoroval zvýšený výskyt embryálnych strát, ale nepozorovali sa žiadne malformácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Filgrastim ratiopharm sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklenené a plastové materiály, okrem riedenia uvedeného v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného infúzneho roztoku sa preukázali na 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za podmienky a čas uchovávaní pri používaní zodpovedá používateľ a normálne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená striekačka zo skla typu I s pevne pripojenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele.

Balenie obsahuje 1, 5 alebo 10 naplnených striekačiek s 0,5 ml injekčného alebo infúzneho roztoku alebo viacnásobné balenie obsahujúce 10 (2 balenia po 5) naplnených striekačiek s 0,5 ml injekčného alebo infúzneho roztoku.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, Filgrastim ratiopharm sa môže riediť infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %).

Riedenie na konečnú koncentráciu nižšiu ako 0,2 MIU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže len číry roztok bez častíc.

Pacientom liečeným filgrastimom, ktorý je zriedeným na koncentráciu nižšiu ako 1,5 MIU (15 µg) na ml, sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA).

Príklad: V konečnom injekčnom objeme 20 ml, sa má k celkovej dávke filgrastímu nižšej ako 30 MIU (300 µg) podať 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztoku ľudského albumínu.

Po zriedení v infúznom roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) je Filgrastim ratiopharm kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi, vrátane PVC, polyolefinu (kopolyméru polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Filgrastim ratiopharm neobsahuje žiadne konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú striekačky Filgrastim ratiopharmu určené len na jednorazové použitie.

Stabilita Filgrastim ratiopharmu nie je nepriaznivo ovplyvnená vystaveniu mrznúcim teplotám.

Nepoužitý liek alebo odpad má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Nemecko
info@ratiopharm.de

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2008.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného roztoku alebo infúzneho roztoku obsahuje 60 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (600 µg) filgrastímu.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 MIU (480 µg) filgrastímu v 0,8 ml injekčného roztoku alebo infúzneho roztoku.

Filgrastim (rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov) je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichii coli* K802.

Pomocná látka: Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný alebo infúzny roztok

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Filgrastim ratiopharm je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov s nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli zhubnému nádorovému ochoreniu (okrem chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu), a na skrátenie trvania neutropénie u pacientov podrobujúcich sa myeloablatívnej liečbe pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých je zvýšené riziko prolongovanej ťažkej neutropénie. Bezpečnosť a účinnosť filgrastímu je podobná u dospelých aj u detí, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu.

Filgrastim ratiopharm je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých s ťažkou vrodennou, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a anamnézou ťažkých alebo opakujúcich sa infekcií, dlhodobé podávanie Filgrastim ratiopharm je indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania infekčných prípadov.

Filgrastim ratiopharm je indikovaný na liečbu perzistentnej neutropénie (ANC menej alebo rovné $1,0 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti na liečbu neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvláštne požiadavky

Liečba filgrastímom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, v ktorom majú skúsenosti s liečbou faktormi stimulujúcimi kolónie granulocytov (G-CSF) a hematológiou a ktoré má potrebné diagnostické vybavenie. Mobilizácia a aferéza sa majú vykonávať v spolupráci

s onko-hematologickým pracoviskom, ktoré má v tejto oblasti zodpovedajúce skúsenosti a kde je možné správne monitorovanie progenitorových krvotvorných buniek.

Zavedená cytotoxická chemoterapia

Odporúčaná dávka filgrastímu je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň. Prvá dávka filgrastímu sa nemá podať skôr ako 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii. Filgrastím sa môže podať raz denne vo forme subkutánnej injekcie alebo intravenózne infúzie zriedenej infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5%) trvajúcim viac ako 30 minút (pozri časť 6.6 pokyny na riedenie).

Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánna cesta. Na základe štúdie sledujúcej podanie jednej dávky sa zistilo, že intravenózne podanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto zistenia pre viacnásobné podanie dávky nie je jasný. Voľba spôsobu podávania závisí od individuálnych klinických okolností. V randomizovaných klinických štúdiách sa použila subkutánna dávka 23 MIU (230 µg)/m²/deň (4,0 až 8,4 µg/kg/deň).

Denné podávanie filgrastímu má pokračovať až kým očakávaný pokles neutrofilov neprejde a kým sa počet neutrofilov nevráti k normálnym hodnotám. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a pri lymfoidnej leukémii sa očakáva, že dĺžka liečby, ktorá spĺňa tieto kritériá, bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej terapii akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu použitej cytotoxickej chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu, sa typicky prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov 1 až 2 dni po začiatku liečby filgrastímom. Avšak na dosiahnutie trvalej terapeutickej odpovede sa nemá liečba filgrastímom prerušiť pred odznením očakávaného poklesu neutrofilov a kým sa počet neutrofilov nevráti k normálnym hodnotám. Predčasné prerušenie liečby filgrastímom pred odznením očakávaného poklesu neutrofilov sa neodporúča.

Liečba pacientov myeloablatívnou liečbou po ktorej nasleduje transplantácia kostnej drene

Odporúčaná úvodná dávka filgrastímu je 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň, ktorá sa podáva ako 30 minútová alebo 24 hodinová intravenózna infúzia alebo 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň, ktorá sa podáva ako kontinuálna 24 hodinová subkutánna infúzia. Filgrastím sa má riediť v 20 ml infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (pozri časť 6.6 pokyny na riedenie).

Prvá dávka filgrastímu sa nesmie podať skôr ako 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii a do 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Len čo sa prekročí dolná hranica (nadir) počtu neutrofilov, denná dávka filgrastímu sa musí titrovať nasledovne v závislosti od odpovede neutrofilov:

Počet neutrofilov	Úprava dávky filgrastímu
> 1,0 × 10 ⁹ /l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	Znížiť na 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň
Potom, ak absolútny počet neutrofilov zostáva > 1,0 × 10 ⁹ /l počas 3 ďalších po sebe nasledujúcich dní	Prerušiť liečbu filgrastímom
Ak absolútny počet neutrofilov klesne počas liečby na < 1,0 × 10 ⁹ /l, dávku filgrastímu treba znova stupňovať podľa vyššie uvedených krokov.	

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu liečbu nasledovanú autológou transplantáciou progenitorových buniek periférnej krvi.

Odporúčaná dávka filgrastímu na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC) v monoterapii je 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň vo forme kontinuálnej 24 hodinovej subkutánnej infúzie alebo ako jedna subkutánna injekcia raz denne počas 5 až 7 po sebe nasledujúcich dní. Pri príprave infúzií sa musí filgrastím rozriediť v 20 ml infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (pozri časť 6.6

pokyny na riedenie). Načasovanie leukaferézy: 1 alebo 2 leukaferézy na 5 a 6 deň sú často dostačujúce. Za iných okolností môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Dávkovanie filgrastímu treba zachovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka filgrastímu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň, podávaná denne formou subkutánnej injekcie od prvého dňa po skončení chemoterapie, až do odznenia očakávaného poklesu neutrofilov, kým počet neutrofilov nedosiahne normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v čase pri zvýšení ANC hodnôt od $< 0,5 \times 10^9/l$ až do $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientov, ktorí sa nepodrobili extenzívnej chemoterapii, postačí obyčajne jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Na mobilizáciu rastu PBPC u zdravých darcov pred alogénnou transplantáciou progenitorových buniek periférnej krvi

Na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov sa má filgrastím podávať subkutánne v dávke 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa získalo 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou (SCN)

Vrodená neutropénia

Doporučená úvodná dávka je 1,2 MIU (12 µg)/kg/deň subkutánne v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia

Doporučená úvodná dávka je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň subkutánne v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach.

Úprava dávkovania

Filgrastím treba podávať denne vo forme subkutánnej injekcie dovtedy, kým počet neutrofilov nedosiahne a neudrží sa na hodnote vyššej ako $1,5 \times 10^9/l$. Keď sa získa odpoveď, stanoví sa minimálna účinná dávka na udržanie tejto hladiny. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie lieku. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa úvodná dávka môže zdvojnásobiť alebo rozdeliť na polovicu v závislosti od pacientovej odpovede. Následne sa môže dávka individuálne upraviť každé 1 až 2 týždne tak, aby sa priemerný počet neutrofilov udržal medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rýchlejší režim zvyšovania dávky môže prísť do úvahy u pacientov s trvajúcimi ťažkými infekciami. V klinických skúškach 97 % pacientov, u ktorých sa prejavila odpoveď, bola úplná odpoveď pri dávkach 2,4 MIU (24 µg)/kg/deň. Dlhodobá bezpečnosť podávania filgrastímu v dávkach vyšších ako 2,4 MIU (24 µg)/kg/deň u pacientov s SCN nebola stanovená.

Pacienti s infekciou HIV

Na zvrát neutropénie

Odporúčaná úvodná dávka filgrastímu je 0,1 MIU (1 µg)/kg/deň sa podáva denne vo forme subkutánnej injekcie s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 MIU (4 µg)/kg/deň, kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách > 90 % pacientov odpovedalo na tieto dávky a zvrát neutropénie sa v priemere dosiahol po 2 dňoch.

U malého počtu pacientov (< 10 %) boli na dosiahnutie zvratu neutropénie potrebné dávky až do 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň.

Na udržanie normálneho počtu neutrofilov

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť úvodnú dávku a zmeniť dennú dávku na 30 MIU (300 µg)/deň vo forme subkutánnej injekcie. Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v závislosti od pacientovho ANC na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách vyšších ako $2,0 \times 10^9/l$. V klinických

štúdiách bola potrebná dávka 30 MIU (300 µg)/deň počas jedného až siedmich dní v týždni, aby sa hodnota ANC udržala na hodnote vyššej ako $2,0 \times 10^9/l$, s priemernou frekvenciou dávky 3 dni v týždni. Dlhodobé podávanie lieku môže byť potrebné na udržanie hodnoty ANC vyššej ako $2,0 \times 10^9/l$.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Klinické štúdie s filgrastímom zahŕňajú nízky počet starších pacientov, avšak osobitné štúdie zamerané na túto vekovú skupinu sa neuskutočnili a preto nie je možné stanoviť špecifické odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Pacienti s renálnym alebo hepatálnym poškodením

Štúdie filgrastímu na pacientoch s ťažkým poškodením renálnych alebo pečeneových funkcií demonštrujú podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u normálnych jedincov. Úprava dávky v týchto prípadoch nie je potrebná.

Použitie u pediatrických pacientov s SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov sledovaných v SCN testovacom programe bolo mladších ako 18 rokov. Bola dokázaná účinnosť terapie v tejto vekovej kategórii, ku ktorej patrili väčšinou pacienti s vrodenou neutropéniou. U pediatrických pacientov, u ktorých sa liečila ťažká chronická neutropénia, neboli žiadne rozdiely v bezpečnostných profiloch.

Údaje z klinických štúdií na pediatrických pacientoch poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastímu u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou je podobná.

Odporúčané dávkovanie pediatrickým pacientom je rovnaké ako dospelým liečeným myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Špeciálne upozornenia

Filgrastím sa nesmie používať na zvýšenie dávky cytotoxickej liečby nad zavedené dávkovacie schémy (pozri nižšie).

Filgrastím sa nesmie podávať pacientom s ťažkou kongenitálnou neutropéniou (Kostmanovým syndrómom) s abnormálnou cytogenetikou (pozri nižšie).

Špeciálne upozornenia u pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže *in vitro* podporovať rast myeloidných buniek a podobné účinky je možné taktiež pozorovať *in vitro* na niektorých nemyeloidných bunkách.

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastímu pacientom s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myeloidnou leukémiou nebola stanovená. Preto filgrastím nie je indikovaný na použitie za týchto podmienok. Mimoriadnu opatrnosť treba venovať pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou akútnou myeloidnou leukémiou (AML) sa musí filgrastím podávať s opatrnosťou.

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastímu u pacientov s de novo AML mladších ako 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami [t(8;21), t(15;17) a inv(16)] nebola stanovená.

Ostatné špeciálne upozornenia

Monitorovanie hustoty kostí môže byť indikované u pacientov s osteoporotickým ochorením kostí, ktorí podstupujú nepretržitú liečbu filgrastímom dlhšie ako 6 mesiacov.

Zriedkavé pľúcne nežiaduce účinky, najmä intersticiálna pneumónia, sa zaznamenali po podaní G-CSF. Pacienti, ktorí mali v nedávnej minulosti pľúcne infiltráty alebo pneumóniu, môžu byť viac rizikovní. Nástup pľúcnych príznakov ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe v spojení s rádiologickými príznakmi pľúcnych infiltrátov a zhoršenia pľúcnych funkcií môžu byť úvodnými príznakmi syndrómu respiračného distresu u dospelých (ARDS). V týchto prípadoch sa má filgrastím vysadiť a treba zahájiť vhodnú liečbu.

Osobitné upozornenia pre pacientov s rakovinou

Leukocytóza

Počet bielych krviniek $100 \times 10^9/l$ a vyšší bol pozorovaný u menej ako 5 % pacientov, ktorí sa liečili filgrastímom v dávke nad 0,3 MIU/kg/deň (3 $\mu g/kg/deň$). Neopísali sa žiadne nežiaduce účinky, ktoré bolo možné pripísať priamo tomuto stupňu leukocytózy. Avšak vzhľadom na potenciálne riziká spojené s ťažkou leukocytózou sa má počet bielych krviniek počas liečby filgrastímom pravidelne kontrolovať. Ak počet leukocytov prevýši $50 \times 10^9/l$ po ich očakávanom poklese, liečba filgrastímom sa musí okamžite prerušiť. Ak sa však počet leukocytov počas liečby filgrastímom z dôvodu mobilizácie progenitorových buniek periférnej krvi zvýši na $70 \times 10^9/l$, treba podávanie filgrastímu vysadiť alebo znížiť jeho dávkovanie.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov chemoterapiou vo vysokých dávkach je potrebná mimoriadna opatrnosť, pretože sa nedokázali priaznivejšie vyhliadky nádoru a intenzifikované dávkovanie chemoterapeutík môže viesť k zvýšenej toxicite vrátane kardiálnych, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku špecifických chemoterapeutík, ktoré boli použité).

Liečba samotným filgrastímom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. Pacient môže byť vo vyššom riziku vzniku trombocytopénie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky podľa predpísaného režimu). Odporúča sa pravidelné sledovanie počtu trombocytov a hematokritu. Osobitná opatrnosť sa musí dodržiavať počas podávania jedného alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú ťažkú trombocytopéniu.

Dokázalo sa, že použitie filgrastímom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopénie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Ostatné špeciálne upozornenia

Účinky filgrastímu u pacientov s výrazne zníženými myeloidnými progenitormi sa neskúmali. Filgrastím účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov neutrofilov môže byť odpoveď oslabená (napr. u tých, ktorí sú liečení rozsiahlou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii kostnej drene tumormi).

U pacientov dostávajúcich G-CSF boli po alogénnej transplantácii kostnej drene hlásené reakcie štetu proti hostiteľovi (GvHD, graft versus host disease) a úmrtia (pozri časť 5.1).

Zvýšená hematopoetická aktivita kostnej drene, ako odpoveď na liečbu rastovým faktorom, je po kostnom zobrazovaní spojená s prechodnými pozitívnymi nálezmi. Toto sa musí brať do úvahy pri vyhodnocovaní výsledkov kostného zobrazovania.

Špeciálne upozornenia u pacientov podstupujúcich mobilizáciu progenitorových buniek periférnej krvi

Mobilizácia

Nie sú žiadne prospektívne randomizované porovnania dvoch odporúčaných metód mobilizácie (samotný filgrastím alebo v kombinácii s myelosupresívnou chemoterapiou) v rámci rovnakej populácie pacientov. Stupeň rozdielov medzi jednotlivými pacientmi a laboratórnymi vyšetreniami CD34⁺ buniek značí, že je priame porovnanie rozličných štúdií ťažké. Preto je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Výber mobilizačnej metódy je potrebné zvážiť vzhľadom na celkové ciele liečby individuálneho pacienta.

Predchádzajúca liečba cytotoxickými látkami

Pacienti, ktorí sa podrobili predchádzajúcej veľmi extenzívnej myelosupresívnej liečbe, nemusia dosiahnuť dostatočnú mobilizáciu PBPC, aby získali odporúčané minimum ($2,0 \times 10^6$ buniek CD34⁺/kg) alebo urýchlenie zotavovania trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické látky preukazujú osobitnú toxicitu voči zásobe hepatopoetických progenitorov a môžu tak nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o mobilizáciu progenitorov podávajú látky ako melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, tieto môžu obmedziť zber progenitorov. Avšak podávanie melfalanu, karboplatiny alebo BCNU spolu s filgrastímom sa ukázalo ako účinné pri mobilizácii progenitorov. V prípade, že sa predpokladá transplantácia progenitorových buniek periférnej krvi, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vo včasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním chemoterapie vo vysokých dávkach. Ak sú zbery neadekvátne vzhľadom na hore uvedené kritériá, musia sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré nevyžadujú podporu progenitorov.

Zhodnotenie zberov progenitorových buniek

Pri hodnotení počtu progenitorových buniek odobraných od pacientov liečených filgrastímom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy počtu CD34⁺ buniek kolíšu v závislosti od presnosti použitej metodológie a preto odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistické analýzy vzťahu medzi počtom re-infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou zotavenia trombocytov po chemoterapii vo vysokých dávkach naznačujú zložitý, avšak kontinuálny vzťah.

Odporúčenie minimálneho zberu $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach, ktoré viedli k primeranej hematologickej obnove. Zbery prevyšujúce túto hodnotu korelujú s rýchlejšim zotavením, zbery nižšie ako táto hodnota sú spojené s pomalším zotavením.

Špeciálne upozornenia týkajúce sa zdravých darcov podstupujúcich mobilizáciu progenitorových buniek periférnej krvi

Mobilizácia PBPC nepredstavuje priamy klinický úžitok pre zdravých darcov a prichádza do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Mobilizácia PBPC prichádza do úvahy len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek. Mimoriadna pozornosť sa má venovať hematologickým hodnotám a infekčným ochoreniam.

Bezpečnosť a účinnosť filgrastímu nebola stanovená u zdravých darcov < 16 rokov alebo > 60 rokov.

Prechodná trombocyropénia (počet trombocytov < $100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastímu a po leukaferéze sa pozorovala u 35 % hodnotených pacientov. V tejto skupine bol v dôsledku leukaferézy v dvoch prípadoch počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$.

Ak sú potrebné viaceré leukaferézy, mimoriadna pozornosť sa má venovať darcom s počtom trombocytov < $100 \times 10^9/l$ pred leukaferézou. Aferéza sa vo všeobecnosti nemá vykonať, ak je počet trombocytov < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sú liečení antikoagulanciami alebo majú poruchy hemostázy.

Podávanie filgrastímu sa musí prerušiť alebo jeho dávkovanie sa má znížiť, ak počet leukocytov vystúpi na $> 70 \times 10^9/l$.

Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, sa majú monitorovať, až kým sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

U normálnych darcov sa po podaní G-CSF pozorovali prechodné cytogenetické modifikácie. Význam týchto zmien v zmysle vzniku hematologickej malignity nie je známy. Sledovanie dlhodobej bezpečnosti darcov pokračuje. Zvýšené riziko malígnych myeloidných klonov nemožno vylúčiť. Odporúča sa, aby stredisko aferézy podávalo systematickú správu a sledovalo darcov kmeňových buniek počas najmenej 10 rokov, čím sa zabezpečí monitorovanie dlhodobej bezpečnosti.

Po podaní faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (G-CSF) sa u zdravých darcov a pacientov vyskytli bežné, avšak všeobecne asymptomatické prípady splenomegálie a veľmi zriedkavé prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli fatálne. Preto sa musí pozorne sledovať veľkosť sleziny (napr. klinickým vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny sa musí zvážiť u darcov a/alebo u pacientov, ktorí uvádzajú bolesť v ľavej hornej abdominálnej oblasti alebo v hornej časti ramena.

U zdravých darcov boli po uvedení na trh veľmi zriedkavo hlásené pľúcne nežiaduce účinky (hemoptýza, pľúcna hemorágia, pľúcne infiltráty, dyspnoe a hypoxia). V prípade suspektných alebo potvrdených pľúcnych nežiaducich účinkov sa má zvážiť prerušenie liečby filgrastimom a poskytnúť náležitá lekárska starostlivosť.

Špeciálne upozornenia týkajúce sa príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Najnovšie údaje naznačujú, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom kmeňových krvotvorných buniek periférnej krvi a príjemcom sa môžu spájať so zvýšeným rizikom akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Špeciálne upozornenia u pacientov SCN

Hodnoty krvného obrazu

Počet trombocytov sa musí dôsledne sledovať, najmä počas prvých týždňov liečby filgrastimom. Intermittentné prerušenie liečby alebo zníženie dávkovania filgrastímu sa musí zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinula trombocytopenia, t.j. trvalý pokles počtu trombocytov $< 100\,000/mm^3$.

V krvnom obraze sa môžu vyskytnúť aj iné zmeny, vrátane anémie a prechodných vzostupov myeloidných progenitorov, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie počtu krviniek.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Mimoriadna pozornosť sa musí venovať odlišeniu diagnózy ťažkej chronickej neutropénie od ostatných hematologických porúch, ako je aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa musí vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym počtom a počtom trombocytov a vyhodnotiť morfológiu kostnej drene a karyotyp.

U pacientov s SCN liečených filgrastimom sa počas klinického skúšania zistil nízky výskyt (približne 3%) myelodysplastického syndrómu (MDS) alebo leukémie. Toto pozorovanie sa vykonávalo len u pacientov s vrodennou neutropéniou. MDS a leukémia sú prirodzenými komplikáciami choroby a ich súvislosť s liečbou filgrastimom nie je jasná. U podskupiny približne 12% pacientov s normálnou cytogenetikou vo východiskovom bode sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili odchýlky vrátane monozómie 7. Ak sa u pacientov s SCN vyvinú abnormality cytogenetiky, je potrebné starostlivo zvážiť riziká a výhody pokračovania liečby filgrastimom. Liečba filgrastimom sa

má prerušiť, ak sa objaví MDS alebo leukémia. V súčasnosti nie je jasné, či dlhotrvajúca liečba pacientov s SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým odchýlkam, MDS alebo k leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča pravidelne vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ostatné špeciálne upozornenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Zväčšenie sleziny je priamy dôsledok liečby filgrastímom. V štúdiách sa zaznamenalo, že tridsať jeden percent (31%) pacientov malo hmatateľnú splenomegáliu. Čoskoro po začiatku liečby filgrastímom sa rádiologicky zistilo zväčšenie objemu sleziny, ktoré postupne prešlo do ustáleného stavu. Zistilo sa, že zníženie dávok viedlo k spomaleniu až zastaveniu zväčšovania sleziny, avšak u 3 % pacientov bola potrebná splenektómia. Veľkosť sleziny treba pravidelne sledovať. Na zistenie abnormálneho zväčšenia objemu sleziny postačuje vyšetrenie brucha hmatom.

U malého počtu pacientov sa vyskytla hematuria/proteinúria. Na sledovanie tohto stavu je potrebné pravidelné vyšetrovanie moču.

Bezpečnosť a účinnosť lieku u novorodencov a pacientov s autoimúnnou neutropéniou nebola stanovená.

Špeciálne upozornenia u pacientov s infekciou HIV

Hodnoty krvného obrazu

Najmä počas prvých týždňov liečby filgrastímom sa má pozorne sledovať absolútny počet neutrofilov (ANC). Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastímu značným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 – 3 dní podávania filgrastímu sa odporúča denné monitorovanie ANC. Potom sa počas prvých dvoch týždňov odporúča monitorovať ANC najmenej dva krát týždenne a následne počas udržiavacej liečby jedenkrát týždenne alebo raz za dva týždne. Počas intermitentného dávkovania 30 MIU (300 µg)/deň filgrastímu sa u ANC pacientov môžu objaviť veľké výkyvy. Na určenie spodnej hranice ANC pacienta sa odporúča odobrať krvné vzorky na určenie ANC bezprostredne pred akýmkoľvek plánovaným podaním filgrastímu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnych liečiv

Liečba samotným filgrastímom nevylučuje trombocytopéniu a anémiu spôsobenú myelosupresívnymi liekmi. Následkom možného prijatia vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastímom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvinutia trombocytopénie a anémie. Preto sa odporúča pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a maligne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť zapríčinená preniknutím oportúnnych infekcií do kostnej drene, napríklad komplexom *Mycobacterium avium* alebo malígnymi ochoreniami, napríklad lymfómom. U pacientov so známou infiltráciou infekcií do kostnej drene alebo s malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastímu na liečbu neutropénie zväžiť aj vhodná liečba na terapiu základného ochorenia. Účinky filgrastímu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou infekcie do kostnej drene alebo malígnym ochorením neboli dobre stanovené.

Špeciálne upozornenia pri kosáčikovitej anémii

Kríza kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch fatálna, sa zaznamenala pri použití filgrastímu u pacientov s kosáčikovitým ochorením. Lekári musia byť pri predpisovaní filgrastímu pacientom s kosáčikovitou anémiou opatrní, a liek predpísať len v prípade, že starostlivo zvážia pomer potenciálneho rizika a benefitu.

Pomocné látky

Filgrastim ratiopharm obsahuje sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami fruktózovej intolerancie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovila. Vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu sa neodporúča podávať filgrastim v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii. Predbežné dôkazy pozorované na malej skupine pacientov liečených súbežne s filgrastimom a 5-fluorouracylom poukazujú na to, že sa priebeh neutropénie môže zhoršiť.

Možné interakcie s ostatnými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ v klinických pokusoch nepreskúmali.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, pravdepodobne môže zvýšiť účinok filgrastimu. Hoci táto interakcia ešte nebola formálne preskúmaná, neexistuje dôkaz o tom, že táto interakcia je škodlivá.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú dostatočné údaje o použití filgrastimu u gravidných žien. Existujú literárne údaje popisujúce transplacentárny prechod filgrastimu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Filgrastim sa počas gravidity nemá používať, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Nie je známe, či sa filgrastim vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie filgrastimu do mlieka sa na zvieratách neštudovalo. Pri rozhodovaní či prerušiť alebo neprerušiť dojčenie alebo pokračovať či prerušiť liečbu filgrastimom sa má zvážiť prínos dojčenia dieťaťa a prínos liečby filgrastimom matke.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Filgrastim má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacient pociťuje únavu, treba ho upozorniť na opatrnosť pri vedení vozidla a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas klinických štúdií bolo Filgrastim ratiopharmu vystavených 541 pacientov s rakovinou a 188 zdravých dobrovoľníkov. Bezpečnostný profil Filgrastim ratiopharmu, ktorý sa pozoroval v týchto klinických štúdiách, zodpovedal tomu, čo bol hlásený s referenčným produktom použitým v týchto štúdiách.

Nasledujúce nežiaduce účinky a frekvencia ich výskytu bola pozorovaná pri liečbe filgrastimom na základe publikovaných informácií.

Základom pre opis výskytu nežiaducich účinkov sú tieto údaje o frekvencii:

Veľmi časté:	$\geq 1/10$
Časté:	$\geq 1/100, < 1/10$
Menej časté:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Zriedkavé:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Veľmi zriedkavé:	$< 1/10000$
Neznáme:	nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

U pacientov s rakovinou

Počas klinického skúšania boli najčastejšími nežiaducimi účinkami pri podávaní filgrastímu v odporúčanom dávkovaní mierna až stredne silná muskuloskeletárna bolesť vyskytujúca sa u 10 % pacientov a ťažká muskuloskeletárna bolesť u 3 % pacientov. Muskuloskeletárna bolesť sa dá zvyčajne zvládnuť štandardnými analgetikami. Medzi menej časté nežiaduce účinky patria ťažkosti s močením, najmä mierna alebo stredne závažná dyzúria.

V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, filgrastím nezvýšil výskyt nežiaducich účinkov spojených s cytotoxickou chemoterapiou. Medzi nežiaduce účinky hlásené s rovnakou frekvenciou u pacientov liečených kombináciou filgrastím/chemoterapia a placebo/chemoterapia patrí nevoľnosť a dávenie, alopecia, hnačka, slabosť, nechutenstvo, mukozitída, bolesť hlavy, kašeľ, kožná vyrážka, bolesť hrudníka, celková slabosť, bolesť hrdla, zápcha a nešpecifikovaná bolesť.

Pozorovali sa reverzibilné, od dávky závislé a obvykle mierne alebo stredne závažné zvýšenia laktátdehydrogenázy (LDH) u približne 50% pacientov, alkalického fosfatázy u približne 35 % pacientov, sérovej kyseliny močovej u približne 25% pacientov a gama-glutamyltranspeptidázy (GGT) u približne 10% pacientov pri použití filgrastímu v odporúčaných dávkach.

Zriedkavo sa pozorovalo prechodné zníženie krvného tlaku, ktoré nevyžadovalo klinickú liečbu.

U pacientov dostávajúcich G-CSF boli po alogénnej transplantácii kostnej drene hlásené GvHD a úmrtia (pozri časť 5.1).

Cievne poruchy vrátane veno-okluzívneho ochorenia a poruchy objemu telesných tekutín sa v zriedkavých prípadoch pozorovali u pacientov, ktorí sa podrobili chemoterapii vo vysokých dávkach pred transplantáciou autológnej kostnej drene. Príčinná súvislosť s liečbou filgrastímom nebola potvrdená.

U pacientov liečených filgrastímom sa veľmi zriedkavo pozorovali prípady kožnej vaskulitídy. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov, ktorým bol podávaný filgrastím nie je známy.

Príležitostne sa pozoroval výskyt Sweetovho syndrómu (akútna febrilná dermatóza). Hoci významné percento týchto pacientov trpelo leukémiou, stavom, ktorý sa spája so Sweetovým syndrómom, príčinná súvislosť s filgrastímom nebola určená.

V jednotlivých prípadoch sa pozorovalo zhoršenie reumatoidnej artritídy.

U pacientov s rakovinou liečených filgrastímom sa zaznamenala pseudodna.

Zriedkavé pľúcne nežiaduce účinky vrátane intersticiálnej pneumónie, pľúcneho edému a pľúcnych infiltrátov sa v niektorých prípadoch pozorovali s následným zlyhaním pľúc alebo tiesňovým respiračným syndrómom dospelých (ARDS), ktorý môže zapríčiniť smrť (pozri časť 4.4).

Alergické reakcie: reakcie alergického typu, vrátane anafylaxie, kožnej vyrážky, urtikárie, angioedému, dyspnoe a hypotenzie, vyskytujúce sa v úvodnej alebo dodatočnej liečbe, sa zaznamenali u pacientov užívajúcich filgrastím. Celkovo boli hlásenia častejšie po intravenóznom podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy zopakovali, takže sa predpokladá príčinný vzťah. Filgrastím sa musí natrvalo vysadiť u pacientov, ktorí mali skúsenosti so závažnou alergickou reakciou.

U pacientov s kosáčikovitou anémiou boli hlásené ojedinelé prípady kríz kosáčikovitej anémie (pozri časť 4.4).

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšené LDH, zvýšená kyselina močová
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Cievne poruchy	Zriedkavé	Cievna porucha
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ, bolesť hrdla
	Veľmi zriedkavé	Pľúcne infiltráty
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nevoľnosť/vracanie
	Časté	Zápcha, anorexia, hnačka, mukozitída
Ochorenia pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie GGT
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Alopécia, kožná vyrážka
	Veľmi zriedkavé	Sweetov syndróm, kožná vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť v hrudníku, muskuloskeletárna bolesť
	Veľmi zriedkavé	Zhoršenie reumatoidnej artritídy
Poruchy obličiek a močovej sústavy	Veľmi zriedkavé	Poruchy močenia
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Časté	Únava, celková slabosť
	Menej časté	Nešpecifikovaná bolesť
	Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie

U zdravých darcov, ktorí podstúpili mobilizáciu kmeňových krvotvorných buniek periférnej krvi

Najčastejšie uvádzaným nežiaducim účinkom bola mierna až stredne závažná prechodná muskuloskeletárna bolesť. Leukocytóza ($WBC > 50 \times 10^9/l$) sa pozorovala u 41 % darcov a prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastímu a leukaferéze sa pozorovala u 35 % darcov.

U zdravých darcov, ktorým bol podávaný filgrastím sa pozorovalo prechodné, malé zvýšenie hladín alkalické fosfatázy, LDH, SGOT (sérovej glutamín oxaloacetátovej transaminázy) a kyseliny močovej. Toto zvýšenie bolo bez klinických následkov.

Veľmi zriedkavo sa pozorovalo zhoršenie artritických symptómov.

Veľmi zriedkavo boli hlásené symptómy, ktoré naznačovali ťažké alergické reakcie.

V štúdiách zameraných na darcov PBPC sa pozorovali bolesti hlavy, zrejme v dôsledku podávania filgrastímu.

U zdravých darcov a pacientov po podávaní G-CSF sa často pozorovali vo všeobecnosti asymptomatické prípady splenomegálie a veľmi zriedkavé prípady ruptúry sleziny (pozri časť 4.4).

U zdravých darcov boli po uvedení na trh hlásené pľúcne nežiaduce účinky (hemoptýza, pľúcna hemorágia, pľúcna infiltrácia, dyspnoe a hypoxia) (pozri časť 4.4).

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
<i>Ochorenia krvi a lymfatického systému</i>	Veľmi časté	Leukocytóza, trombocytopénia
	Menej časté	Poruchy sleziny
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Časté	Zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšené LDH
	Menej časté	Zvýšený SGOT, hyperurikémia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Veľmi časté	Bolesť hlavy
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť
	Menej časté	Zhoršenie reumatoidnej artritídy
<i>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté	Ťažké alergické reakcie

U pacientov s SCN

Pri liečbe filgrastímom sa u pacientov s SCN hlásili nežiaduce účinky, pričom sa u niektorých pacientov ich výskyt postupne s časom znižoval.

Najčastejšie nežiaduce účinky pripisované filgrastímu sú bolesti kostí a celková muskuloskeletárna bolesť.

Medzi ostatné nežiaduce účinky patrí zväčšenie sleziny, ktoré môže byť v malej časti prípadov progresívne a trombocytopénia. Krátko po začatí liečby filgrastímom sa u menej ako 10 % pacientov vyskytli bolesti hlavy a hnačka. Taktiež boli hlásené anémia a epistaxia.

Pozorovalo sa prechodné zvýšenie hladiny sérovej kyseliny močovej, laktátdehydrogenázy a alkalickéj fosfatázy bez klinických prejavov. Pozoroval sa prechodný mierny pokles hladiny glukózy v krvi po požití potravy.

Medzi nežiaduce účinky, ktoré je možno spájať s liečbou filgrastímom a ktoré sa typicky vyskytujú u < 2% pacientov s SCN, patria reakcie v mieste vpichu, bolesti hlavy, hepatomegália, artralgia, alopecia, osteoporóza a vyrážka.

Počas dlhotrvajúcej liečby sa kožná vaskulitída vyskytla u 2% pacientov s SCN. V ojedinelých prípadoch sa vyskytla proteinúria/hematúria.

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
<i>Ochorenia krvi a lymfatického systému</i>	Veľmi časté	Anémia, splenomegália
	Časté	Trombocytopenia
	Menej časté	Poruchy sleziny
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Veľmi časté	Pokles glukózy, zvýšenie alkalického fosfatázy, zvýšenie LDH, hyperurikémia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesť hlavy
<i>Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Veľmi časté	Epistaxia
<i>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	Hnačka
<i>Ochorenia pečene a žlčových ciest</i>	Časté	Hepatomegália
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	Alopécia, kožná vaskulitída, bolesť v mieste vpichu, vyrážka
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť
	Časté	Osteoporóza
<i>Poruchy obličiek a močovej sústavy</i>	Menej časté	Hematuria, proteinúria

U pacientov s HIV

V klinických štúdiách boli jedinými nežiaducimi účinkami, ktoré sa pripisovali podávaniu filgrastímu muskuloskeletárna bolesť, prevažne mierna až stredne závažná bolesť kostí a myalgia. Výskyt týchto nežiaducich účinkov bol podobný ako u pacientov s rakovinou.

V súvislosti s liečbou filgrastímom sa u menej ako 3% pacientov pozorovalo zväčšenie sleziny. Vo všetkých prípadoch bolo mierneho až stredne ťažkého stupňa po palpačnom vyšetrení a klinický nález bol benígny. Žiadny pacient nemal diagnózu hypersplenizmu a žiadny pacient nepodstúpil splenektómiu. Splenomegália je častým nálezom u pacientov s infekciou HIV a je prítomná v rôznych stupňoch u väčšiny pacientov s AIDS, vzťah k liečbe filgrastímom nie je jasný.

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
<i>Ochorenia krvi a lymfatického systému</i>	Časté	Poruchy sleziny
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

Prerušenie liečby filgrastímom zvyčajne vedie k 50 % zníženiu počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s návratom k normálnym hodnotám v priebehu 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Faktory stimulujúce kolónie
ATC kód: L03AA02

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Filgrastim ratiopharm obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastim) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu

neutrofilov v periférnej krvi v priebehu 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov s SCN môže filgrastím navodiť mierne zvýšenie počtu cirkulujúcich eozinofilov alebo bazofilov voči základnej hladine. Niektorí títo pacienti môžu mať eozinofiliu alebo bazofiliu pred liečbou. Pri dodržaní odporúčaného dávkovania závisí zvýšenie počtu neutrofilov od dávky. Neutrofilu vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastímom, majú normálnu alebo lepšiu funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastímom klesá počet cirkulujúcich neutrofilov o 50% v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastímu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu významne znižuje výskyt, závažnosť a trvanie neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastímom významne skracuje čas trvania febrilnej neutropénie, užívania antibiotík a hospitalizácie po chemoterapii akútnej myeloidnej leukémie alebo po myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Výskyt horúčky a zaznamenaných infekcií nebola znížená. Čas trvania horúčky sa u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu liečbu s následnou transplantáciou kostnej drene neskrátil.

Použitie filgrastímu, či už samotného alebo po chemoterapii vedie k mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC je možné odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxickú terapiu vo vysokých dávkach, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako doplnok k nej. Podanie progenitorových buniek kostnej drene urýchľuje zotavenie krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov.

U príjemcov alogénnych periférnych progenitorových buniek mobilizovaných filgrastímom došlo podstatne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času neliečenej obnovy počtu trombocytov v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia hodnotiaca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou poukázala na zvýšenie rizika výskytu GvHD, mortality spojennej s liečbou (TRM, *treatment related mortality*) a mortality po podaní G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii sa u pacientov s akútnou a chronickou myelogénnou leukémiou nezistil žiadny vplyv na riziko výskytu GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií o alogénnych transplantáciách vrátane výsledkov z deviatich prospektívnych randomizovaných klinických skúšaní, 8 retrospektívnych štúdií a 1 štúdie typu prípad - kontrola sa nezistil vplyv na riziko výskytu akútnej GvHD, chronickej GvHD ani včasnej mortality spojennej s liečbou.

Relatívne riziko (95 % IS) výskytu GvHD a TRM po liečbe s G-CSF po transplantácii kostnej drene					
<i>Publikácia</i>	<i>Obdobie trvania štúdie</i>	<i>N</i>	<i>Akútny stupeň II-IV GvHD</i>	<i>Chronická GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; niektoré štúdie používali GM-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov).					
^b Analýza zahŕňa pacientov, ktorí počas tohto obdobia podstúpili transplantáciu kostnej drene.					

Pred alogénnou PBPC transplantáciou sa použitie filgrastímu na mobilizáciu PBPC zdravých darcov umožňuje získanie 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti, a to u väčšiny darcov po dvoch leukaferézach. U zdravých darcov sa dávka 10 µg/kg/deň podáva subkutánne počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dňoch.

Podávanie filgrastímu pacientom, deťom alebo dospelým s SCN (ťažkou vrodennou, cyklickou a idiopatickou neutropéniou) vedie k pretrvávajúcemu zvýšeniu absolútneho počtu neutrofilov v periférnej krvi a k redukcii infekcie a súvisiacich príhod.

Podávanie filgrastímu pacientom s HIV infekciou vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo myelosupresívnych liekov. Nebolo dokázané, že pacienti s HIV infekciou liečení filgrastímom vykazujú zvýšenú HIV replikáciu.

G-CSF tak, ako i iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky.

Účinnosť a bezpečnosť Filgrastim ratiopharmu sa posudzovala v randomizovanej, kontrolovanej fáze III štúdie pri rakovine prsníka, rakovine pľúc a Non-Hodgkin Lymfóme. Nie sú žiadne relevantné rozdiely medzi Filgrastim ratiopharmom a referenčným liekom, čo sa týka trvania závažnej neutropénie a výskytu febrilnej neutropénie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Randomizovaná, jednostranne slepá, krossoverová štúdia jednotlivých dávky na 196 zdravých dobrovoľníkoch preukázala, že farmakokinetický profil Filgrastim ratiopharmu bol porovnateľný so štúdiou referenčného lieku po subkutánnom a intravenóznom podaní.

Klírens filgrastímu po subkutánnom a po intravenóznom podaní sa dá charakterizovať farmakokinetikou 1 rádu. Priemerný polčas eliminácie filgrastímu zo séra je približne 3,5 hodiny s hodnotou klírensu približne 0,6 ml/min./kg. Kontinuálna infúzia filgrastímu pacientom, ktorí sa zotavili po autológnej transplantácii kostnej drene, trvajúca až do 28 dní neviedla k akumulácii lieku a polčas eliminácie mal porovnateľné hodnoty. Koncentrácia filgrastímu v sére je priamo úmerná dávke, či už bol podaný intravenózne alebo subkutánne. Po subkutánnom podaní lieku v odporúčaných dávkach sa v sére koncentrácie udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 až 16 hodín. Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

U pacientov s rakovinou bol farmakokinetický profil po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní Filgrastim ratiopharmu a referenčného lieku porovnateľný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a lokálnej znášanlivosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické údaje z obvyklých štúdií toxicity opakovanej dávky preukázali očakávané farmakologické účinky vrátane zvýšeného počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie kostnej drene, extramedulárnej hematopoézy a zväčšenej sleziny.

Nepozoroval sa žiadny účinok na plodnosť samcov a samic potkanov alebo graviditu potkanov. Zo štúdií na potkanoch a králikoch neexistujú žiadne dôkazy o teratogenności filgrastímu. U králikov sa pozoroval zvýšený výskyt embryálnych strát, ale nepozorovali sa žiadne malformácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Filgrastim ratiopharm sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklenené a plastové materiály, okrem riedenia uvedeného v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného infúzneho roztoku sa preukázali na 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za podmienky a čas uchovávaní pri používaní zodpovedá používateľ a normálne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená striekačka zo skla typu I s pevne pripojenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele.

Balenie obsahuje 1,5 alebo 10 naplnených striekačiek s 0,8 ml injekčného alebo infúzneho roztoku alebo viacnásobné balenie obsahujúce 10 (2 balenia po 5) naplnených striekačiek s 0,8 ml injekčného alebo infúzneho roztoku.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, Filgrastim ratiopharm sa môže riediť infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %).

Riedenie na konečnú koncentráciu nižšiu ako 0,2 MIU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže len číry roztok bez častíc.

Pacientom liečeným filgrastimom, ktorý je zriedeným na koncentráciu nižšiu ako 1,5 MIU (15 µg) na ml, sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA).

Príklad: V konečnom injekčnom objeme 20 ml, sa má k celkovej dávke filgrastímu nižšej ako 30 MIU (300 µg) podať 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztoku ľudského albumínu.

Po zriedení v infúznom roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) je Filgrastim ratiopharm kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi, vrátane PVC, polyolefinu (kopolyméru polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Filgrastim ratiopharm neobsahuje žiadne konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú striekačky Filgrastim ratiopharmu určené len na jednorazové použitie.

Stabilita Filgrastim ratiopharmu nie je nepriaznivo ovplyvnená vystaveniu mrznúcim teplotám.

Nepoužitý liek alebo odpad má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Nemecko
info@ratiopharm.de

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2008.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA
NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Nemecko

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby bol systém dohľadu nad liekmi zabezpečený a funkčný pred aj počas obdobia trvania lieku na trhu tak, ako je posíšaný verziou 2.1 v Module 1.8.1 k žiadosti o registráciu.

Plán riadenia rizík

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje vykonať štúdie a dodatočné aktivity týkajúce sa dohľadu nad liekmi, ktoré sú popísané v pláne na dohľad nad liekmi, ako je odsúhlasené vo verzii 5 plánu riadenia rizík (RMP), ktorý je predložený v module 1.8.2. k žiadosti o rozhodnutie o registrácii a akékoľvek dodatočné aktualizácie RMP schválené CHMP.

Podľa smernice CHMP k Systému riadenia rizík liekov na humánne použitie, sa majú aktualizované RMP podávať v rovnakom čase ako nasledujúca Periodická správa o bezpečnosti lieku (PSUR).

Okrem toho sa má aktualizovaný RMP podávať:

- Pri obdržaní novej informácie, ktorá môže mať vplyv na súčasné špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na aktivity spojené s minimalizovaním rizika
- V priebehu 60 dní po dosiahnutí dôležitého mílnika (dohľad nad liekmi alebo minimalizácia rizík)
- Na požiadanie EMEA

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (300 mikrogramov) filgrastímu v 0,5 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

1 naplnená injekčná striekačka s 0,5 ml.

5 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml.

10 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml.

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Nemecko
info@ratiopharm.de

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/449/001 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/08/449/002 5 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/08/449/004 10 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (480 mikrogramov) filgrastímu v 0,8 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

1 naplnená injekčná striekačka s 0,8 ml.

5 naplnených injekčných striekačiek s 0,8 ml.

10 naplnených injekčných striekačiek s 0,8 ml.

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Nemecko
info@ratiopharm.de

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/449/005 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/08/449/006 5 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/08/449/008 10 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia etiketa na viacnásobnom balení v priehľadnej fólii - vrátane blue box

1. NÁZOV LIEKU

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (300 mikrogramov) filgrastímu v 0,5 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

10 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml.

Viacnásobné balenie obsahuje 2 balenia, každé obsahuje 5 naplnených striekačiek.

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Nemecko
info@ratiopharm.de

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/449/003 2 x 5 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.sarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia etiketa na viacnásobnom balení v priehľadnej fólii - vrátane blue box

1. NÁZOV LIEKU

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (480 mikrogramov) filgrastímu v 0,8 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

10 naplnených injekčných striekačiek s 0,8 ml.

Viacnásobné balenie obsahuje 2 balenia, každé obsahuje 5 naplnených striekačiek.

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Nemecko
info@ratiopharm.de

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/449/007 2 x 5 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.sarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka viacnásobného balenia - bez blue box

1. NÁZOV LIEKU

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (300 mikrogramov) filgrastímu v 0,5 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

5 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml.

Súčasťou viacnásobného balenia sú 2 balenia, každé obsahuje 5 naplnených striekačiek.

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Nemecko
info@ratiopharm.de

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/449/003 2 x 5 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.sarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka viacnásobného balenia - bez blue box

1. NÁZOV LIEKU

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (480 mikrogramov) filgrastímu v 0,8 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

5 naplnených injekčných striekačiek s 0,8 ml.

Súčasťou viacnásobného balenia sú 2 balenia, každé obsahuje 5 naplnených striekačiek.

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Nemecko
info@ratiopharm.de

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/449/007 2 x 5 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.sarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Naplnená injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

s.c.

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Naplnená injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

s.c.

i.v.

2. SPÔSOB A PODÁVANIE

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,8 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok
Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

filgrastím

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Filgrastim ratiopharm a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Filgrastim ratiopharm
3. Ako používať Filgrastim ratiopharm
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Filgrastim ratiopharm
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE Filgrastim ratiopharm A NA ČO SA POUŽÍVA

Čo je Filgrastim ratiopharm

Filgrastim ratiopharm obsahuje liečivo filgrastím. Filgrastím je biotechnologickým spôsobom vyrobená bielkovina v baktérii nazývanej *Escherichia coli*. Patrí do skupiny bielkovín nazývaných cytokíny a je veľmi podobná prírodnej bielkovine, ktorá sa prirodzene vytvára vo Vašom tele (faktor stimulujúci kolónie granulocytov [G-CSF]). Filgrastím stimuluje kostnú dreň (tkanivo, kde sa vytvárajú nové krvinky), aby sa v nej tvorilo viac krviniek, najmä niektorých typov bielych krviniek. Biele krvinky sú dôležité, pretože pomáhajú Vášmu organizmu bojovať s infekciou.

Na čo sa Filgrastim ratiopharm používa

Lekár Vám predpísal Filgrastim ratiopharm, aby pomohol Vášmu telu tvoriť viac bielych krviniek. Lekár Vám povie, prečo sa liečite Filgrastim ratiopharmom. Filgrastim ratiopharm je užitočný pri niekoľkých rôznych stavoch, ktoré sú:

- chemoterapia,
- transplantácia kostnej drene,
- ťažká chronická neutropénia,
- neutropénia u pacientov s HIV infekciou,
- mobilizácia kmeňových buniek periférnej krvi.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE Filgrastim ratiopharm

Nepoužívajte Filgrastim ratiopharm

- keď ste alergický (precitlivený) na filgrastím alebo na niektorú z ďalších zložiek Filgrastim ratiopharmu.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Filgrastim ratiopharmu

- keď máte kašeľ, horúčku a ťažkosti s dýchaním. Môže to byť dôsledok pľúcneho ochorenia (pozri časť „4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY“).
- keď trpíte kosáčikovitou anémiou; alebo

- keď máte bolesti hornej časti brucha alebo bolesti na špičke ramena. Môže to byť dôsledok poruchy sleziny (pozri časť „4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY“).

Počas liečby Filgrastim ratiopharmom Vám budú pravidelne robiť krvné testy, kvôli počtu neutrofilov a iných bielych krviniek v krvi. Táto informácia povie Vášmu lekárovi, aká úspešná je liečba a taktiež mu naznačí, či treba v liečbe pokračovať.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Filgrastim ratiopharm sa netestoval na tehotných ženách. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, že ste tehotná, môžete byť tehotná alebo plánujete otehotnieť, pretože Váš lekár môže rozhodnúť o tom, že nesmiete užívať tento liek.

Nie je známe, či filgrastim prechádza do materského mlieka. Preto Váš lekár môže rozhodnúť, že počas dojčenia tento liek nesmiete užívať.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Keď ste vyčerpaný, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Filgrastim ratiopharmu

Tento liek obsahuje sorbitol (druh cukru). Ak Vám lekár povedal, že máte intoleranciu na niektoré cukry, predtým než užijete tento liek, kontaktujte Vášho lekára.

3. AKO POUŽÍVAŤ Filgrastim ratiopharm

Vždy používajte Filgrastim ratiopharm presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka je...

Množstvo Filgrastim ratiopharmu, ktoré budete potrebovať závisí od ochorenia, na ktoré Vám bol predpísaný a od Vašej hmotnosti. Lekár Vám oznámi, kedy Filgrastim ratiopharm prestanete užívať. Je úplne normálne prejsť niekoľkými cyklami liečby Filgrastim ratiopharmom.

Filgrastim ratiopharm a chemoterapia

Zvyčajná dávka je 0,5 milióna medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Napríklad, ak vážite 60 kg, Vaša denná dávka bude 30 miliónov medzinárodných jednotiek (MIU). Zvyčajná dĺžka liečby je približne 14 dní. Pri niektorých typoch ochorenia môže byť potrebná liečba, ktorá trvá až jeden mesiac.

Filgrastim ratiopharm a transplantácia kostnej drene

Zvyčajná úvodná dávka je 1 milión medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Napríklad, ak vážite 60 kg, Vaša denná dávka bude 60 miliónov medzinárodných jednotiek (MIU). Za normálnych okolností dostanete Vašu prvú dávku Filgrastim ratiopharmu najmenej 24 hodín po chemoterapii, avšak v priebehu 24 hodín pred transplantáciou kostnej drene. Lekár Vám denne spraví krvné vyšetrenia, aby videl, ako zaberá liečba a aby pre Vás našiel najlepšiu dávku. Keď počet bielych krviniek v krvi dosiahne určitý počet, liečba sa ukončí.

Filgrastim ratiopharm a ťažká chronická neutropénia

Zvyčajná úvodná dávka je medzi 0,5 miliónom a 1,2 miliónom medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň v jednej alebo rozdelenej dávke. Lekár Vám urobí krvné vyšetrenia, pri ktorých sa ukáže účinnosť Vašej liečby a zistí sa, ktorá dávka je pre Vás najlepšia. Neutropénia si vyžaduje dlhodobú liečbu Filgrastim ratiopharmom.

Filgrastim ratiopharm a neutropénia u pacientov s HIV infekciou

Zvyčajná úvodná dávka je medzi 0,1 miliónom a 0,4 miliónmi medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Lekár Vám v pravidelných intervaloch urobí krvné vyšetrenia, pri ktorých sa ukáže účinnosť Vašej liečby. Keď sa počet bielych krviniek v krvi vráti do normálu, je možné frekvenciu dávok znížiť na menej ako jedenkrát za deň. Lekár bude pokračovať v pravidelnom vyšetrovaní krvi a odporučí Vám najlepšiu dávku. Dlhodobá liečba Filgrastim ratiopharmom môže byť potrebná na udržanie normálneho počtu bielych krviniek vo Vašej krvi.

Filgrastim ratiopharm a mobilizácia kmeňových buniek periférnej krvi

Ak ste darcom kmeňových buniek sám pre seba, zvyčajná dávka je 0,5 miliónom až 1,0 milión medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Liečba Filgrastim ratiopharmom bude trvať do 2 týždňov a vo výnimočných prípadoch aj dlhšie. Lekár bude sledovať Vašu krv a určí najlepší čas na odber kmeňových buniek.

Ak ste darcom kmeňových buniek pre inú osobu, zvyčajná dávka je 1 milión medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Liečba Filgrastim ratiopharmom bude trvať 4 až 5 dní.

Spôsob podania

Tento liek sa podáva injekciou, buď ako intravenózna infúzia (kvapkacia infúzia) alebo do tkaniva hneď pod kožu. Táto je známa ako subkutánna injekcia (SC). Ak dostávate tento liek subkutánnou injekciou, lekár Vám môže navrhnúť, aby ste si ju podávali sami. Lekár alebo sestra Vás naučia, ako to urobiť. Nepokúšajte sa to robiť sami, bez predchádzajúceho tréningu. Niektoré informácie, ktoré potrebujete sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľov, ale správna liečba Vášho ochorenia vyžaduje úzku a nepretržitú spoluprácu s Vaším lekárom.

Každá naplnená striekačka je na jednorazové použitie.

Ak použijete viac Filgrastim ratiopharmu, ako máte

Ak použijete viac Filgrastim ratiopharmu ako máte, čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete použiť Filgrastim ratiopharm

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú injekciu.

Ak prestanete používať Filgrastim ratiopharm

Skôr ako prestanete užívať Filgrastim ratiopharm, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDEAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Filgrastim ratiopharm môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Základom pre opis výskytu vedľajších účinkov sú tieto údaje o frekvencii:

Veľmi časté:	u viac ako u 1 užívateľa z 10
Časté:	u 1 až 10 užívateľov zo 100
Menej časté:	u 1 až 10 užívateľov z 1000
Zriedkavé:	u 1 až 10 užívateľov z 10,000
Veľmi zriedkavé:	u menej než u 1 užívateľa z 10,000
Neznáme:	údaje o frekvencii sa z dostupných údajov nedajú určiť.

Na filgrastim boli zaznamenané reakcie alergického typu, vrátane kožnej vyrážky, zvýšených miest na koži, ktoré svrbia a anafylaxia (slabosť, pokles krvného tlaku, ťažkosti s dýchaním a opuch tváre). Ak

máte pocit, že máte tento typ reakcií, prestaňte používať injekcie Filgrastim ratiopharmu a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Bola zaznamenaná zväčšená veľkosť sleziny a veľmi zriedkavé prípady prasknutia sleziny. Niektoré prípady prasknutia sleziny boli smrteľné.

Je veľmi dôležité, aby ste ihneď ako pocítite **bolesť na ľavej strane hornej časti brucha alebo bolesť v ľavom ramene kontaktovali lekára**, pretože táto bolesť môže súvisieť s problémom s Vašou slezinou.

Taktiež je veľmi dôležité, aby ste pri podozrení na infekciu ihneď volali Vášmu lekárovi. Infekcia sa môže prejavovať mnohými spôsobmi. Dávajte si pozor na teplotu 37,8 °C alebo vyššiu, triašku alebo iné príznaky infekcie ako je vyrážka, bolesť v hrdle, hnačka, bolesť uší, ťažké alebo bolestivé dýchanie alebo problémy, ako sú kašeľ, pískanie. Tieto symptómy môžu byť znaky ťažkých pľúcnych vedľajších účinkov, ako je pneumónia a syndróm respiračnej tiesne u dospelých, ktorý môže byť smrteľný. Ak máte horúčku alebo akýkoľvek z týchto príznakov, ihneď kontaktujte svojho lekára a choďte ihneď do nemocnice.

Ak máte kosáčikovitú anémiu, uistite sa, že ste o tom pred liečbou Filgrastim ratiopharmom informovali Vášho lekára. Ku kríze kosáčikovitej anémie došlo u niektorých pacientov s kosáčikovitou anémiou, ktorým bol podaný filgrastím.

Filgrastím môže spôsobiť bolesť kostí a svalov, čo je veľmi častý vedľajší účinok. Spýtajte sa Vášho lekára, ktorý liek Vám s tým pomôže.

Môžete sa stretnúť sa nasledovnými ďalšími vedľajšími účinkami:

- pokles červených krviniek, ktorý môže spôsobiť bledosť pokožky a vyvolať slabosť alebo dýchavičnosť, s poklesom krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo modrín, a so zvýšením počtu bielych krviniek
- odmietnutie transplantovanej kostnej drene (frekvencia výskytu nie je známa)
- zvýšené hladiny niektorých enzýmov v pečeni alebo v krvi, vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, nízke hladiny glukózy v krvi
- bolesť hlavy
- prechodné zníženie krvného tlaku, cievne poruchy (ktoré môžu spôsobovať bolesť, sčervenanie a opuchy končatín)
- krvácanie z nosa, kašeľ, bolesť hrdla
- kašeľ, horúčka a ťažkosť s dýchaním alebo vykašliavanie krvi (frekvencia výskytu nie je známa)
- nevoľnosť, vracanie, zápcha, hnačka, strata chuti do jedla, mukozitída (bolestivý zápal a tvorenie vredov na slizniciach vystielajúcich tráviaci trakt)
- bolesť alebo problémy pri močení (veľmi zriedkavé), krv v moči, bielkoviny v moči
- zväčšená pečeň
- zápal krvných ciev, často s kožnou vyrážkou (veľmi zriedkavé); výskyt slivkového sfarbenia, zvýšené, bolestivé lézie na končatinách (niekedy oblasti tváre a krku) s horúčkou (Sweetov syndróm, veľmi zriedkavé); strata vlasov; bolesť v mieste vpichu; vyrážka
- bolesť kĺbov; bolesť na hrudníku; zhoršenie reumatických stavov; strata kalcia z kostí; bolesť a opuch kĺbov podobné dne (frekvencia výskytu nie je známa)
- únava, celková slabosť, nešpecifikovaná bolesť.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ Filgrastim ratiopharm

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Filgrastim ratiopharm po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a na naplnenej striekačke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Nepoužívajte Filgrastim ratiopharm ak spozorujete, že je zakalený alebo sú v ňom častice.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnik ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Filgrastim ratiopharm obsahuje

- Liečivo je filgrastim. Každý ml injekčného alebo infúzneho roztoku obsahuje 60 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (600 mikrogramov) filgrastimu.
Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml: každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU].(300 µg) filgrastimu v 0,5 ml roztoku.
Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml: každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU].(480 µg) filgrastimu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu. Podrobné informácie o pomocnej látke sorbitol (cukor) nájdete v časti 2. pod hlavičkou Dôležité informácie o niektorých zložkách Filgrastim ratiopharmu.

Ako vyzerá Filgrastim ratiopharm a obsah balenia

Filgrastim ratiopharm je injekčný alebo infúzny roztok v naplnenej striekačke. Filgrastim ratiopharm je čirý a bezfarebný roztok. Každá naplnená striekačka obsahuje 0,5 ml alebo 0,8 ml roztoku.

Filgrastim ratiopharm sa dodáva v baleniach s 1, 5 alebo 10 naplnenými striekačkami alebo vo viacnásobných baleniach s 10 (2 balenia po 5) naplnenými striekačkami. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Nemecko
info@ratiopharm.de

Výrobca

Merckle Biotech GmbH
Dornierstrasse 10
D-89079 Ulm
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

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

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

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

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

Lietuva

ratiopharm atstovas Lietuvoje
Tel: + 370 5 212 3295

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená

INFORMÁCIE O PODÁVANÍ LIEKU SAMOTNÝM PACIENTOV

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si svojpomocne podať injekciu Filgrastim ratiopharmu. Je dôležité, aby ste si neskúšali aplikovať injekciu sami, pokiaľ ste neabsolvovali u doktora alebo sestry špeciálne školenie. Taktiež je dôležité, aby ste odstraňovali striekačky v nádobe na bezpečnú likvidáciu použitých striekačiek. Ak si nie ste istý, že ste si schopný podať injekciu sami alebo máte akékoľvek otázky, požiadajte lekára alebo sestru o pomoc.

Ako si podám injekciu Filgrastim ratiopharmu?

Injekciu si budete musieť aplikovať do tkaniva hneď pod kožu. Tento postup sa nazýva podkožná injekcia. Injekciu si budete musieť podávať každý deň približne v rovnakom čase.

Pomôcky na podanie lieku

Na podanie subkutánnej injekcie budete potrebovať:

- naplnenú injekčnú striekačku Filgrastim ratiopharmu,
- alkoholové tampóny alebo niečo podobné,
- nádobu na bezpečnú likvidáciu použitých striekačiek (plastickú nádobu, ktorú Vám poskytne nemocnica alebo lekáreň).

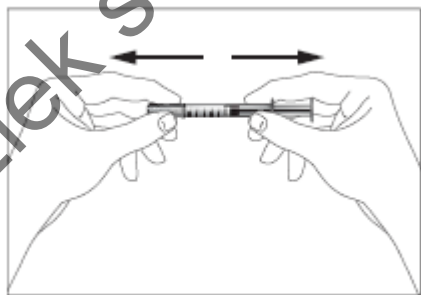
Ako sa mám pripraviť na podanie subkutánnej injekcie Filgrastim ratiopharmu?

1. Injekcie sa snažte podávať každý deň približne v rovnakom čase.
2. Naplnenú injekčnú striekačku Filgrastim ratiopharmu vyberte z chladničky.
3. Na obale naplnenej injekčnej striekačky skontrolujte dátum expirácie (EXP). Nepoužívajte liek ak dátum expirácie presiahol posledný deň uvedeného mesiaca.
4. Skontrolujte vzhľad Filgrastim ratiopharmu. Musí to byť číra a bezfarebná tekutina. Ak obsahuje častice, liek nesmiete použiť.
5. Pre pohodlnejšie podanie injekcie nechajte naplnenú injekčnú striekačku postáť 30 minút, aby dosiahla izbovú teplotu alebo ju niekoľko minút držte v rukách. Nezohrievajte Filgrastim ratiopharm žiadnym iným spôsobom (napríklad, nezohrievajte ju v mikrovlnnej rúre alebo v teplej vode).
6. **Neodstraňujte** kryt striekačky, pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.
7. **Dôkladne si umyte ruky.**
8. Nájdite si pohodlné a dobre osvetlené miesto a všetko čo potrebujete si položte tak, aby ste na to dosiahli (naplnenú striekačku Filgrastim ratiopharmu, alkoholové utierky a nádobu na bezpečnú likvidáciu).

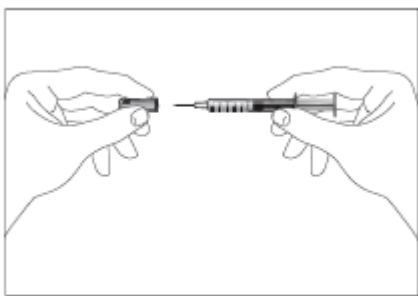
Ako si pripravím injekciu Filgrastim ratiopharmu?

Pred podaním injekcie Filgrastim ratiopharmu musíte spraviť nasledovné:

1. Chyťte striekačku a jemne odstráňte kryt z ihly bez krútenia. Kryt potiahnite tak, ako vidíte na obrázku 1 a 2. Nechytajte ihlu a netlačte piest.



1



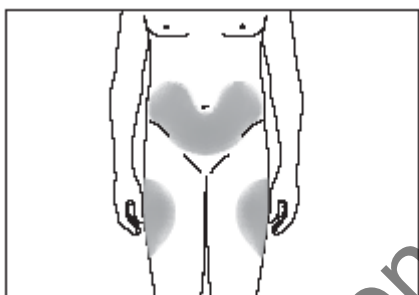
2

2. V naplnenej striekačke môžete spozorovať malú vzduchovú bublinu. Ak sú prítomné vzduchové bubliny, jemne poklepte prstami po striekačke, až kým sa vzduchové bubliny vynesú na vrch striekačky. Striekačku držte ihlou nahor a potlačením piestu vytlačte zo striekačky všetok nadbytočný vzduch.
3. Striekačka má na svojom tele stupnicu. Potlačte piest na striekačke až po číslo (ml), ktoré zodpovedá dávke Filgrastim ratiopharmu, ktorú Vám predpísal lekár.
4. Znovu skontrolujte či je dávka Filgrastim ratiopharmu v striekačke správna.
5. Teraz môžete naplnenú striekačku použiť.

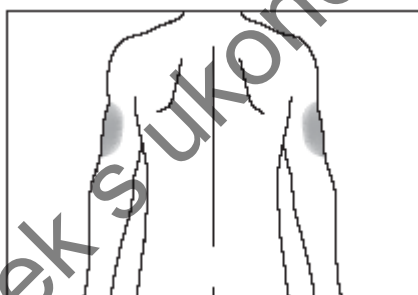
Kam mám umiestniť injekciu?

Najvhodnejšie miesta na podanie injekcie sú:

- predná plocha stehien; a
- brucho, okrem oblasti okolo pupka (pozri obrázok 3).



3



4

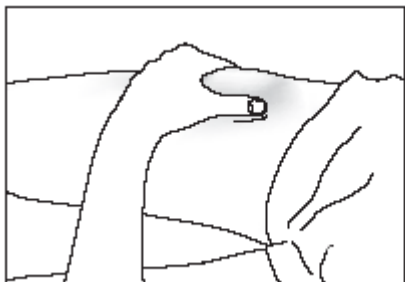
Ak Vám podáva injekciu niekto iný, môže použiť aj zadnú časť ramena (pozri obrázok 4).

Aby sa predišlo riziku vzniku bolesti jedného miesta, odporúča sa každý deň meniť miesto vpichu.

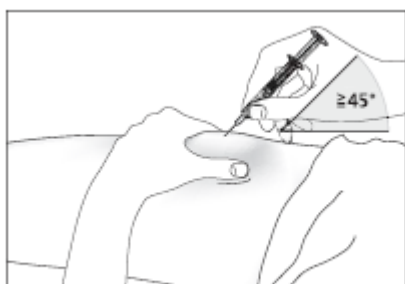
Ako si podám injekciu?

1. Pomocou alkoholového tampónu si vydezinfikujte kožu a medzi palcom a ukazovákom si uchopíte kožu bez toho, aby ste ju príliš stlačili (pozri obrázok 5).
2. Ihlu zaveďte do kože celú tak, ako Vám to ukázal Váš lekár alebo sestra (pozri obrázok 5).
3. Mierne vytiahnite piest, aby ste sa ubezpečili, že ste nenapichli krvnú cievu. Ak vidíte krv, vytiahnite ihlu a zaveďte ju na inom mieste.

4. Roztok vstrekuje pomaly a rovnomerne, pričom kožu držte stále medzi prstami.
5. Vstrekuje len dávku, ktorú Vám predpísal lekár.
6. Po vstreknutí roztoku, vytiahnite ihlu a uvoľnite kožu.
7. Každú striekačku použite len na jeden vpich. V žiadnom prípade nepoužívajte roztok Filgrastim ratiopharm, ktorý ostal v striekačke.



5



6

Pamätajte

Ak máte akékoľvek problémy, neváhajte, prosím, požiadať Vášho lekára alebo sestru o pomoc a radu.

Likvidácia použitých striekačiek

- Na použitú striekačku už nevracajte kryt.
- Použité striekačky vložte do nádoby na bezpečnú likvidáciu použitých striekačiek a uchovávajte ju mimo dosahu a dohľadu detí.
- Plnú nádobu na bezpečnú likvidáciu použitých striekačiek odstráňte podľa pokynov lekára, sestry alebo lekárnika.
- Použité ihly nikdy nezhadzujte do normálneho odpadkového koša.

NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LEN PRE LEKÁROV A ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Filgrastim ratiopharm neobsahuje žiadnu konzervačnú látku. Z dôvodu možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú injekčné striekačky len na jednorazové použitie.

Náhodné vystavenie mrznúcim teplotám neovplyvňuje nežiaducim spôsobom stabilitu Filgrastim ratiopharmu.

Filgrastim ratiopharm sa nesmie riediť roztokom chloridu sodného. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie. Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklo a plastové materiály, s výnimkou riedenia, ktoré je uvedené nižšie.

Ak je to potrebné, Filgrastim ratiopharm sa môže riediť infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5%). Riedenie na konečnú koncentráciu nižšiu ako 0,2 MIU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča. Roztok sa má pred použitím vizuálne kontrolovať. Použiť sa môže len roztok číry a bez častíc. Pacientom, ktorí sa liečia filgrastímom riedeným na koncentráciu nižšiu ako 1,5 MIU (15 µg) na ml, sa

má na konečnú koncentráciu 2 mg/ml dodať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: v konečnom injekčnom objeme 20 ml, sa má celková dávka filgrastímu nižšia ako 30 MIU (300 µg) podať s 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztokom ľudského albumínu. Ak sa Filgrastim ratiopharm riedi infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %), je kompatibilný so sklom a rôznorodými plastmi, vrátane PVC, polyolefínov (ko-polyméry polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénom.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku sa stanovila na 24 hodín pri 2 až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek ihneď použiť. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pre použitím zodpovedá používateľ a nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie prebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie