

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Filgrastim ratiopharm 30 000 k.i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 60 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (600 µg) filgrastima.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 000 k.i.e. (300 µg) filgrastima v 0,5 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

Filgrastim (rekombinantni metionil-granulocitne kolonije stimulirajoči faktor, humani) pridobljen s pomočjo rekombinantne DNK tehnologije v *Escherichia coli* K802.

Pomožna snov: 1ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Filgrastim ratiopharm se uporablja za skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga, pri katerih obstaja povečano tveganje za dlje trajajočo hudo nevtropenijo. Varnost in učinkovitost filgrastima, med odraslimi in otroci, ki so prejemali citotoksično kemoterapijo, je bila podobna.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm se uporablja za zbiranje perifernih krvotvornih matičnih celic (PBPC).

Bolnikom, otrokom ali odraslim s hujšo obliko kongenitalne, ciklične ali idiopatične nevtropenije z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ in s hujšimi ali ponavljajočimi se okužbami, se dolgotrajno jemanje zdravila Filgrastim ratiopharm predpiše zato, da se poveča število nevtrofilcev in zmanjša pogostost nastanka in trajanja z okužbami povezanih pojavov.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm se uporablja za zdravljenje dolgotrajne nevtropenije (ANC manjše ali enako $1,0 \times 10^9/l$) pri bolnikih z napredovalo okužbo HIV, z namenom zmanjšanja tveganja bakterijskih okužb, ko druge oblike zdravljenja nevtropenije niso primerne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Posebne zahteve

Zdravljenje s filgrastimom se lahko predpiše samo v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima izkušnje na področju zdravljenja s faktorji, ki spodbujajo rast granulocitnih kolonij (G-CSF) in hematologije, in ki razpolaga z ustreznimi diagnostičnimi pripomočki. Postopek zbiranja in afereze bi

moral potekati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in v katerem lahko na ustrezen način spremljajo krvotvorne matične celice.

Uveljavljena citotoksična kemoterapija

Priporočen odmerek filgrastima je $0,5 \times 10^6$ i.e. ($5 \mu\text{g}$)/kg/dan. Bolnik lahko prvi odmerek filgrastima prejme šele 24 ur po citotoksični kemoterapiji. Filgrastim se lahko daje dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, raztopljene v 50 mg/ml (5%) glukoze v obliki raztopine za infundiranje (postopek redčenja je opisan v poglavju 6.6).

V večini primerov se priporoča subkutana uporaba. Iz raziskave o dajanju enkratnega odmerka obstajajo dokazi, da intravenski način dajanja zdravila lahko skrajša trajanje učinka. Klinična pomembnost te ugotovitve v zvezi z večkratnimi odmerki ni jasna. Izbira za en ali drug način dajanja zdravila bi morala biti odvisna od posameznih kliničnih okoliščin. V randomiziranih kliničnih preskušanjih so uporabljali subkutani odmerek 23×10^6 i.e. ($230 \mu\text{g}$)/m²/dan (4,0 do 8,4 μg /kg/dan).

Dnevno odmerjanje filgrastima se mora nadaljevati, dokler pričakovano najnižje število nevtrofilcev ne preide na višji novo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Po uveljavljeni kemoterapiji za trdne tumorje, limfome in pri limfoidni levkemiji se pričakuje, da bo trajanje zdravljenja, če želimo doseči zahtevane kriterije, do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju za hudo mieloično levkemijo je trajanje zdravljenja lahko znatno daljše (tudi do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme odmerjanja citotoksične kemoterapije.

Pri bolnikih, ki prejema citotoksično kemoterapijo, se 1. ali 2. dan po začetku zdravljenja s filgrastimom običajno pojavi začasno povečanje števila nevtrofilcev. Če želimo doseči dolgotrajni učinek zdravljenja, pa zdravljenja s filgrastimom ne smemo prekiniti, dokler najnižja vrednost števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se njihovo število ne povrne na običajno raven. Prezgodnja prekinitev zdravljenja s filgrastimom, preden število nevtrofilcev pade na pričakovano najnižjo raven, ni priporočljiva.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga

Priporočen začetni odmerek filgrastima je $1,0 \times 10^6$ i.e. ($10 \mu\text{g}$)/kg/dan v obliki 30-minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali $1,0 \times 10^6$ i.e. ($10 \mu\text{g}$)/kg/dan v obliki neprekinjene 24-urne subkutane infuzije. Filgrastim je potrebno razredčiti v 20 ml glukoze 50 mg/ml (5%) raztopini za infundiranje (postopek redčenja je opisan v poglavju 6.6).

Bolnik lahko prvi odmerek filgrastima prejme šele 24 ur po citotoksični kemoterapiji, v primeru presaditve kostnega mozga pa mora odmerek prejeti v roku 24-ih ur.

Ko najnižje število nevtrofilcev preide na višji nivo, je treba koncentracijo dnevnega odmerka filgrastima prilagoditi, da bi se izognili nihanju v številu nevtrofilcev, kot kaže spodnja preglednica:

Število nevtrofilcev	Prilagoditev odmerka filgrastima
$> 1,0 \times 10^9$ /l 3 zaporedne dni	Zmanjšajte na $0,5 \times 10^6$ i.e. ($5 \mu\text{g}$)/kg/dan
Če absolutno število nevtrofilcev ostane $> 1,0 \times 10^9$ /l tri zaporedne dni	Prekinite zdravljenja s filgrastimom
Če se med zdravljenjem absolutno število nevtrofilcev zmanjša, tako da je vrednost $< 1,0 \times 10^9$ /l, je treba odmerek filgrastima povečati, kot je opisano zgoraj.	

Zbiranje matičnih celic iz periferne krvi pri bolnikih, zdravljenih z mielosupresivno ali mieloablativno terapijo, ki ji sledi avtologna presaditev matičnih celic iz periferne krvi

Če se uporablja samostojno, je priporočen odmerek filgrastima za zbiranje matičnih celic iz periferne krvi $1,0 \times 10^6$ i.e. ($10 \mu\text{g}$)/kg/dan v obliki 24-urne subkutane infuzije ali enkratni dnevni odmerek v obliki subkutane injekcije v obdobju od 5-ih do 7-ih dni zapored. Za infundiranje je potrebno filgrastim razredčiti v 20 ml glukoze 50 mg/ml (5%) raztopini za infundiranje (postopek redčenja je

opisan v poglavju 6.6). Časovna razporeditev levkaferez: običajno zadostujeta 1 do 2 levkafrezi 5. in 6. dan. V drugih primerih bo morda potrebna še dodatna levkafereza. Odmerjanje filgrastima naj traja vse do zadnje levkafereze.

Priporočen odmerek filgrastima za zbiranje matičnih celic iz periferne krvi po mielosupresivni kemoterapiji je $0,5 \times 10^6$ i.e. ($5 \mu\text{g}$)/kg/dan v obliki subkutane injekcije od prvega dne po koncu kemoterapije, pa dokler pričakovani padec števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Levkafereze je potrebno izvesti v primeru, ko se absolutno število nevtrofilcev poveča iz $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ na $> 5,0 \times 10^9/\text{l}$. Pri bolnikih, ki niso bili izpostavljeni dolgotrajni kemoterapiji, ponavadi zadošča ena levkafereza. V drugih primerih se priporočajo dodatne levkafereze.

Zbiranje matičnih celic iz periferne krvi pri običajnih darovalcih pred alogensko presaditvijo matičnih celic iz periferne krvi

Za postopek zbiranja matičnih celic iz periferne krvi običajni darovalci 4 do 5 dni zapored prejmejo filgrastim v odmerku $1,0 \times 10^6$ i.e. ($10 \mu\text{g}$)/kg/dan v subkutani obliki. Z levkaferezo je potrebno pričeti 5. dan, če je potrebno, pa z njo nadaljujete tudi 6. dan, da bi zbrali 4×10^6 CD34⁺ celic/kg telesne mase prejemnika.

Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Kongenitalna nevtropenija

Priporočen začetni odmerek je $1,2 \times 10^6$ i.e. ($12 \mu\text{g}$)/kg/dan subkutano v enkratnem odmerku ali v večkratnih odmerkih.

Idiopatična ali ciklična nevtropenija

Priporočen začetni odmerek je $0,5 \times 10^6$ i.e. ($5 \mu\text{g}$)/kg/dan subkutano v enkratnem odmerku ali v večkratnih odmerkih.

Prilagoditev odmerka

Filgrastim je potrebno odmerjati dnevno v obliki subkutanih injekcij, dokler število nevtrofilcev ne doseže in ostane večje od $1,5 \times 10^9/\text{l}$. Ko je ta meja dosežena, je treba določiti minimalen učinkovit odmerek, ki vzdrži število nevtrofilcev na tej ravni. Dolgotrajno dnevno odmerjanje je potrebno za vzdrževanje števila nevtrofilcev na primerni ravni. Po eno- ali dvotedenskem zdravljenju se začetni odmerek lahko podvoji ali prepolovi, odvisno od odziva bolnika. Za to, da bi povprečno število nevtrofilcev ostalo med $1,5 \times 10^9/\text{l}$ in $10 \times 10^9/\text{l}$, se odmerek lahko prilagaja glede na posameznika vsak teden oz. vsaka dva tedna. V kliničnih preskušanjih so pri 97% bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, zabeležili popoln odgovor na odmerke v vrednosti $2,4 \times 10^6$ i.e. ($24 \mu\text{g}$)/kg/dan. Dolgoročna varnost odmerjanja filgrastima v odmerkih, večjih od $2,4 \times 10^6$ i.e. ($24 \mu\text{g}$)/kg/dan, bolnikom s hudo kronično nevtropenijo, ni bila ugotovljena.

Bolniki z okužbo HIV

Zauštevitev napredovanja nevtropenije

Priporočen začetni odmerek filgrastima je $0,1 \times 10^6$ i.e. ($1 \mu\text{g}$)/kg/dan dnevno v obliki subkutane injekcije s povečanjem koncentracije na največ $0,4 \times 10^6$ i.e. ($4 \mu\text{g}$)/kg/dan, dokler število nevtrofilcev ne doseže in ne vzdrži na običajni ravni (absolutno število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/\text{l}$). V kliničnih preskušanjih se je več kot 90% bolnikov odzvalo na te odmerke, tako da so za ustavitev napredovanja nevtropenije v povprečju potrebovali 2 dni.

Pri manjšem številu bolnikov (manj od 10%) so bili za ustavitev napredovanja nevtropenije potrebni odmerki do $1,0 \times 10^6$ i.e. ($10 \mu\text{g}$)/kg/dan.

Ohranjanje normalnega števila nevtrofilcev

Ko ustavimo napredovanje nevtropenije, je potrebno določiti minimalen učinkovit odmerek, s katerim bomo število nevtrofilcev ohranjali na običajni ravni. Priporoča se prilagoditev dnevnega odmerka v

vrednosti 30×10^6 i.e. (300 µg)/dan v obliki subkutane injekcije. Glede na absolutno število nevtrofilcev pri posameznih bolnikih bodo morda potrebne nadaljnje prilagoditve odmerkov, zato da bi bilo število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/l$. V kliničnih preskušanjih je bilo za to, da bi bilo absolutno število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/l$, potrebno odmerjati 30×10^6 i.e. (300 µg)/dan od 1 do 7 dni na teden, pri čemer so bolniki v povprečju prejeli 3 odmerke na teden. Za to, da bi bilo absolutno število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/l$, bo morda potrebno dolgotrajno zdravljenje.

Posebne skupine

Starejši bolniki

V kliničnih preskušanjih s filgrastimom je sodelovalo tudi manjše število starejših bolnikov, vendar posebnih raziskav v tej skupini niso izvajali, zato priporočenih odmerkov ne moremo navesti.

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Raziskave v zvezi z učinkom filgrastima na bolnike s hudo okvaro ledvic ali jeter so pokazale, da ima zdravlilo na te bolnike podoben farmakokinetičen in farmakodinamičen učinek kot na običajne posameznike. Prilaganje odmerka v tem primeru ni potrebno.

Pediatrična uporaba pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo in rakom

65% bolnikov, ki so sodelovali v raziskovalnem programu za bolnike s hudo kronično nevtropenijo, je bilo mlajših od 18 let. Učinkovitost zdravljenja pri tej starostni skupini, v kateri so bili tudi bolniki s kongenitalno nevtropenijo, je bila jasna. Varnostni profili bolnikov, ki so jih zdravili za hudo kronično nevtropenijo, se niso razlikovali od varnostnih profilov drugih bolnikov.

Podatki iz kliničnih raziskav pri pediatričnih bolnikih so pokazali, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo podobni.

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike so enaki kot za odrasle osebe, ki prejema mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Filgrastima ne smete uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije izven uveljavljenih shem odmerjanja (glejte spodaj).

Filgrastima ne smete predpisati bolnikom s hudo kongenitalno nevtropenijo (Kostmanov sindrom) s citogenetsko abnormalnostjo (glejte spodaj).

Posebni ukrepi pri bolnikih z akutno mieoično levkemijo

Rast malignih celic

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, lahko spodbudi rast mieoičnih celic *in vitro*; podobni učinki bi se lahko pojavili pri nekaterih nemieoičnih celicah *in vitro*.

Varnost in učinkovitost filgrastima nista raziskani pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali kronično mielogeno levkemijo. Zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieoične levkemije od akutne mieoične levkemije.

Glede na podatke o omejeni varnosti in učinkovitosti je treba filgrastim bolnikom s sekundarno AML odmerjati previdno.

Varnost in učinkovitost filgrastima pri bolnikih z *de novo* AML, mlajših od 55 let in z ugodno citogenetiko [t(8;21), t(15;17) in inv(16)], nista ugotovljeni.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Bolnikom z osteoporozo, ki neprekinjeno prejemajo filgrastim dlje kot 6 mesecev, je potrebno meriti kostno gostoto.

Po uporabi G-CSF so opisani redki primeri neželenih učinkov na pljučih, zlasti intersticijske pljučnice. Bolj ogroženi utegnejo biti bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice. Pojav pljučnih znakov kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov in poslabšanje pljučne funkcije utegnejo biti preliminarni znaki sindroma dihalne stiske pri odraslih (ARDS – 'Adult Respiratory Distress Syndrome'). V tem primeru je treba prekiniti zdravljenje s filgrastimom in poskrbeti za ustrezno zdravljenje.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Levkocitoza

Pri manj kot 5% bolnikov, ki prejemajo filgrastim v odmerku, večjem od $0,3 \times 10^6$ le./kg/dan ($3 \mu\text{g/kg/dan}$), so opazili število belih krvničk, ki je enako ali večje od $100 \times 10^9/l$. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Zaradi potencialnih tveganj, povezanih s hudo levkocitozo, pa je med zdravljenjem s filgrastimom potrebno redno opravljati meritve števila belih krvničk. Če število belih krvničk po pričakovanem padcu nato preseže vrednost $50 \times 10^9/l$, je potrebno zdravljenje s filgrastimom takoj ukiniti. Če bolniku prejema filgrastim za zbiranje matičnih celic v periferni krvi, je potrebno zdravljenje s filgrastimom prenehati ali pa, v primeru da število levkocitov preseže vrednost $70 \times 10^9/l$, zmanjšati odmerek.

Tveganja, povezana z zvečanimi odmerki kemoterapije

Še posebej pozorni moramo biti pri zdravljenju bolnikov z visokimi odmerki kemoterapije, ker pozitivni učinki kemoterapije na rast tumorja še niso vidni, saj lahko zvečani odmerki kemoterapevtskih učinkovin povzročijo povečano toksičnost, le-ta pa vpliva na srce, pljuča, živčevje in kožo (obrnite se na Povzetek glavnih značilnosti zdravila posameznih kemoterapevtskih učinkovin).

Zaradi mielosupresivne kemoterapije zdravljenje samo s filgrastimom ne zadostuje za preprečevanje trombocitopenije in anemije. Ker obstaja možnost, da bi moral bolnik prejemati višje odmerke kemoterapije (npr. visoke odmerke glede na predpisano shemo), je bolnik lahko bolj izpostavljen tveganju za trombocitopenijo in anemijo. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Še posebej previdni moramo biti, kadar je predpisano eno samo ali več kemoterapevtskih učinkovin, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Izkazalo se je, da s filgrastimom zbrane matične celice v periferni krvi zmanjšujejo resnost in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablativni kemoterapiji.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Učinki filgrastima na bolnike z znatno zmanjšanim številom matičnih celic mieloične vrste niso bili raziskani. Filgrastim deluje v glavnem na prekursorje za nevtrofilce, ki vplivajo na povišanje števila nevtrofilcev. Zaradi tega lahko pri bolnikih z zmanjšanim številom prekursorjev pride tudi do manjšega odziva nevtrofilcev (kot npr. pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno radioterapijo ali kemoterapijo, ali pri tistih, pri katerih je prišlo do infiltracije kostnega mozga s tumorjem).

Obstajajo poročila o reakciji presadka proti gostitelju (GvHD - graft versus host disease) in o smrti bolnikov, ki so prejeli G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje 5.1).

Povečano hematopoetsko aktivnost kostnega mozga, ki se je pojavila zaradi zdravljenja z rastnim faktorjem, so povezali z ugotovitvami o prehodnem pozitivnem obarvanju kosti, kar je potrebno upoštevati pri interpretaciji izidov obarvanja kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, pri katerih poteka zbiranje matičnih celic iz periferne krvi

Zbiranje

Na voljo še ni naključnih primerjav obeh priporočenih metod zbiranja (metodo filgrastim samo ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo) v okviru ene skupine bolnikov. Stopnja sprememb med posameznimi bolniki in laboratorijskimi poskusi s celicami CD34⁺ pomeni, da je neposredna primerjava med različnimi raziskavami težka. Zaradi tega je težko priporočiti najboljšo metodo. Metodo zbiranja je potrebno izbrati glede na splošne cilje zdravljenja pri posameznem bolniku.

Predhodno izpostavljanje citotoksičnim učinkovinam

Pri bolniki, ki so bili predhodno izpostavljeni dolgotrajni mielosupresivni terapiji, se lahko zgodi, da ni bilo zbranih dovolj matičnih celic iz periferne krvi, da bi dosegli njihovo minimalno število ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg) ali pospešeno tvorjenje trombocitov v enaki meri.

Nekatere citotoksične učinkovine imajo določene toksične učinke na zbiranje krvotvornih matičnih celic in lahko imajo negativen vpliv na zbiranje matičnih celic. Če se učinkovine, kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin aplicirajo bolnikom daljše časovno obdobje pred samim poskusom zbiranja matičnih celic, lahko te učinkovine povzročijo zmanjšanje števila matičnih celic. Če pa melfalan, karboplatin ali BCNU aplicirajo bolnikom skupaj s filgrastimom, pa ima to pozitiven učinek na zbiranje matičnih celic. Če je predvidena presaditev matičnih celic iz periferne krvi, je zbiranje izvornih celic priporočljivo načrtovati v zgodnji fazi zdravljenja bolnika. Pred uporabo visokih odmerkov v kemoterapiji je pri takšnih bolnikih potrebno nameniti posebno pozornost številu zbranih matičnih celic. Če je število glede na zgornje kriterije prenizko, je potrebno razmisliti o alternativnih oblikah zdravljenja, pri katerih ni potrebe po matičnih celicah.

Ocena števila matičnih celic

Pri ocenjevanju pridobljenih matičnih celic pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, je treba posebej paziti na metodo za ugotavljanje količinske sestave. Izidi pretočne citometrične analize števila celic CD34⁺ se spreminjajo glede na uporabljeno metodologijo, zaradi česar moramo biti pri vrednotenju priporočil o številu, ki temeljijo na različnih raziskavah iz drugih laboratorijev, previdni.

Statistična analiza odnosa med številom ponovno infundiranih celic CD34⁺ in hitrostjo obnovitve trombocitov po visoko-odmerni kemoterapiji kaže na zapleteno ampak stalno povezavo.

Priporočilo o minimalnem številu $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg temelji na objavljenih izkušnjah, ki so prispevale k ustrezni hematološki sliki. Vrednosti nad minimalnim številom so najverjetneje povezane s hitrim okrevanjem, tiste pod minimalnim številom pa s počasnim okrevanjem.

Posebni previdnostni ukrepi pri običajnih darovalcih, pri katerih poteka zbiranje matičnih celic iz periferne krvi

Zbiranje matičnih celic iz periferne krvi nima neposredne klinične koristi za običajne darovalce, zato je potrebno o tem razmisliti samo v primeru alogenske presaditve izvornih celic.

Za zbiranje matičnih celic iz periferne krvi se je potrebno odločiti samo pri tistih bolnikih, ki ustrezajo običajnim kliničnim in laboratorijskim kriterijem za darovanje izvornih celic. Pri tem je treba posebno pozornost nameniti hematološkim vrednostim in infekcijskim boleznim.

Varnost in učinkovitost zdravila filgrastim pri običajnih darovalcih, mlajših od 16 let ali starejših od 60. let, nista bili ocenjeni.

Pri 35% oseb, ki so sodelovale v preskušanju, so po odmerjanju filgrastima in po levkaferezi opazili prehodno trombocitopenijo (št. trombocitov $< 100 \times 10^9/l$). Med njimi so poročali o dveh primerih, pri katerih je bilo število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$, kar so pripisali postopku levkaferoze.

Če je potrebna več kot ena levkafereza, je potrebno pred samim postopkom levkaferenze posebno pozornost nameniti bolnikom, katerih število trombocitov je $< 100 \times 10^9/l$; v splošnem levkaferenze ne smemo izvesti, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/l$.

Levkaferenze ne smemo izvajati pri darovalcih, ki prejemajo zdravila proti strjevanju krvi ali imajo motnje hemostaze.

Če se število belih krvničk zveča, tako da je $> 70 \times 10^9/l$, je potrebno zdravljenje s filgrastimom prekiniti ali pa zmanjšati odmerek.

Darovalce, ki za zbiranje matičnih celic iz periferne krvi prejemajo faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij (G-CSF), je potrebno spremljati, dokler ne dobimo normalne hematološke slike.

Pri običajnih darovalcih, ki so prejeli faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, so opazili prehodne citogenetske spremembe. Ni znano ali imajo te spremembe velik vpliv na razvoj hematološke maligne bolezni. Zaradi zagotavljanja varnosti, je trenutno v teku dolgoročno spremljanje darovalcev. Tveganja za napredovanje mieloidnega rakastega klona ne moremo izključiti. Priporoča se, da center za odvzem krvi sistematično beleži in spremlja darovalce izvornih celic vsaj še deset let ter darovalcem tako zagotovi dolgoročno varnost.

Pri zdravih darovalcih in bolnikih, ki so prejeli faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, so poročali o pogostih, a v splošnem asimptomatskih primerih splenomegalije, zelo redko pa o primerih rupture vranice. Za nekatere bolnike je bila ruptura vranice usodna. Zaradi tega moramo velikost vranice skrbno spremljati (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo rupture vranice moramo biti pozorni pri darovalcih in/ali bolnikih, ki poročajo o bolečini v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu leve lopatice.

Pri normalnih darovalcih so iz izkušenj po začetku trženja zelo redko poročali o pljučnih neželenih učinkih (hemoptiza, pljučna krvavitev, pljučni infiltrati, dispneja in hipoksija). V primerih suma na pljučne neželene učinke ali potrjenih pljučnih neželenih učinkih je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s filgrastimom in ustrezni zdravstveni negi.

Posebni previdnostni ukrepi pri prejemnikih alogenskih matičnih celic iz periferne krvi, zbranih s pomočjo filgrastima

Najnovejši podatki kažejo, da so imunološke interakcije alogenskega presadka matičnih celic iz periferne krvi in prejemnika, v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga, lahko povezane s povečanim tveganjem akutne in kronične GvHD.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Število krvnih celic

Pozorno je treba spremljati število trombocitov, še posebej prvih nekaj tednov zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih, pri katerih pride do trombocitopenije, kar pomeni, da je število trombocitov stalno $< 100.000/mm^3$, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja ali o zmanjšanju odmerka filgrastima.

Pozorno spremljanje je potrebno tudi v primerih drugih sprememb, povezanih s štetjem krvnih celic vključno z anemijo in prehodnim povečanjem števila matičnih celic mieloidne vrste.

Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom

Še posebej previdni moramo biti pri diagnosticiranju hude kronične nevtropenije, ki je ne smemo zamenjati z drugimi boleznimi krvotvornih celic, kot so aplastična anemija, mielodisplazija in mieloidna levkemija. Pred samim zdravljenjem je potrebno opraviti štetje krvnih celic po posameznih skupinah ter štetje trombocitov, prav tako pa je potrebno napraviti morfološko analizo in analizo kariotipa kostnega mozga.

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki so med kliničnim preskušanjem prejeli filgrastim, je bilo malo primerov (približno 3%) mielodisplastičnih sindromov ali levkemije. Te nepravilnosti so bile opažene samo pri bolnikih s kongenitalno nevtropenijo. Mielodisplastični sindrom in levkemija sta običajna zapleta pri bolezni in ju ne moremo z gotovostjo povezati z zdravljenjem s filgrastimom. Pri manjšem številu, in sicer pri 12% bolnikov, katerih rezultati citogenetskih preiskav so bili sicer normalni, pa so pri rutinskih ponavljajočih se pregledih opazili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Če se pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo razvijejo citogenetske nepravilnosti, je potrebno dobro razmisliti o tveganjih in koristih nadaljnjega zdravljenja s filgrastimom; če se pojavita mielodisplastični sindrom ali levkemija, je potrebno zdravljenje s filgrastimom prekiniti. Zaenkrat še ni znano ali bodo zaradi dolgotrajnega zdravljenja bolniki s hudo kronično nevtropenijo nagnjeni k citogenetskimi nepravilnostim, mielodisplastičnemu sindromu ali levkemični transformaciji. Priporočajo se redne (približno vsakih 12 mesecev) morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Potrebno je izključiti vzroke prehodne nevtropenije, kot so npr. virusne okužbe.

Zvečanje vranice je neposreden učinek zdravljenja s filgrastimom. Pri enaintridesetih odstotkih (31%) bolnikov, ki so sodelovali v raziskavah, so zabeležili otipljivo splenomegalijo. Povečanje, zmerjeno z radiografijo, se je pojavilo v zgodnji fazi zdravljenja s filgrastimom, nato pa se je umirilo. Nižji odmerki so upočasnili ali ustavili povečevanje vranice, pri 3% bolnikov pa je bila potrebna operativna odstranitev vranice. Velikost vranice je potrebno redno pregledovati. Za to, da ugotovimo povečanje vranice, zadostuje tipanje trebuha.

Pri manjšem številu bolnikov se je pojavila hematurija/proteinurija. Za spremljanje teh bolezenskih stanj je potrebna redna urinska analiza.

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih in bolnikih z avtoimuno nevtropenijo nista bili ugotovljeni.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, okuženih s HIV

Število krvnih celic

Pozorno je treba spremljati absolutno število nevtrofilcev, še posebej prvih nekaj tednov zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko zelo hitro in z znatnim povečanjem števila nevtrofilcev odzovejo na začetni odmerek filgrastima. Priporoča se, da se prva 2 do 3 dni zdravljenja s filgrastimom, vsak dan izmeri absolutno število nevtrofilcev. Nato se prva dva tedna merjenje absolutnega števila nevtrofilcev priporoča vsaj dvakrat tedensko, v nadaljevanju terapije pa enkrat tedensko. Če bolnik občasno prejema odmerke zdravila filgrastim v vrednosti 30×10^6 i.e. (300 µg)/dan, so čez čas lahko opazna velika nihanja v absolutnem številu nevtrofilcev. Da bi pri bolniku izmerili spodnjo mejo oz. najnižje absolutno število nevtrofilcev, se priporoča, da se vzorci krvi za meritve absolutnega števila nevtrofilcev vzamejo tik pred predpisanim odmerjanjem filgrastima.

Tveganja, povezana s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil

Zaradi mielosupresivnih zdravil zdravljenje samo s filgrastimom ne zadostuje za preprečevanje trombocitopenije in anemije. Ker obstaja možnost, da bo moral bolnik med zdravljenjem s filgrastimom prejemati višje odmerke ali več teh zdravil, je bolnik lahko bolj izpostavljen tveganju za trombocitopenijo in anemijo. Priporoča se redno spremljanje števila krvnih celic (glejte zgoraj).

Okužbe in maligna obolenja, ki povzročajo mielosupresijo

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunistično okužbo z *Mycobacterium avium* kompleksom ali maligno boleznijo, kot je limfom. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignim obolenjem, je poleg odmerjanja filgrastima za zdravljenje nevtropenije potrebno razmisliti tudi o ustrezni terapiji za zdravljenje prej omenjenega bolezenskega stanja. Učinki filgrastima na nevtropenijo zaradi infiltracije kostnega mozga z okužbo ali maligno boleznijo niso bili ugotovljeni.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s srpasto anemijo

Poročali so o srpastoceličnih krizah, ki so bile za nekatere osebe s srpasto anemijo, ki so prejemale filgrastim, usodne. Zdravniki morajo biti pri predpisovanju filgrastima izredno previdni, ko gre za bolnike s srpasto anemijo, in se lahko zanj odločijo le, ko temeljito ocenijo, kakšna tveganja in kakšne koristi to predstavlja za bolnika.

Pomožne snovi

Zdravilo Filgrastim ratiopharm vsebuje sorbitol. Bolniki z redkimi dednimi boleznimi in tisti, ki ne prenašajo fruktoze, ne bi smeli jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost in učinkovitost filgrastima, ki ga bolnik prejme na isti dan kot mielosupresivno citotoksično kemoterapijo, nista bili natančno ugotovljeni. Zaradi možne preobčutljivosti hitro se delečih mieloidnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo 24 ur pred in 24 ur po kemoterapiji ni priporočljivo uporaba filgrastima. Predhodni podatki, pridobljeni na podlagi opazovanj manjšega števila bolnikov, kažejo, da sočasna uporaba zdravila filgrastim in 5-Fluorouracila okrepi nevtropenijo.

Možnih interakcij z drugimi hemotopoetičnimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih študijah niso posebej raziskali.

Ker litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, je mogoče, da potencira učinek filgrastima. Čeprav te interakcije niso uradno raziskali, ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo.

4.6 Nosečnost in dojenje

O uporabi zdravila filgrastim pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. V literaturi navajajo primere prehoda filgrastima preko placente pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano. Če ni nujno potrebno, se filgrastima med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Ni znano ali se filgrastim pri človeku izloča v materino mleko. Izločanja filgrastima v mleko pri živalih, niso raziskali. Odločitev o tem, ali naj mati nadaljuje/prekine z dojenjem ali naj nadaljuje/prekine zdravljenje s filgrastimom, je treba sprejeti glede na to, kakšne koristi ima dojenje za otroka oz. zdravljenje s filgrastimom za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Filgrastim ima zanemarljiv ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če se bolnik počuti utrujenega, mora biti pri vožnji avtomobila ali pri upravljanju s stroji previden.

4.8 Neželeni učinki

Med kliničnimi študijami je bilo zdravilu Filgrastim ratiopharm izpostavljenih 541 bolnikov z rakom in 188 zdravih prostovoljcev. Varnostni profil zdravila Filgrastim ratiopharm v kliničnih študij se je ujema z varnostnim profilom referenčnega zdravila, prav tako uporabljenega v teh študijah.

Glede na objavljene podatke so med zdravljenjem s filgrastimom opazili naslednje neželene učinke in pogostnosti.

Neželeni učinki so opredeljeni po pogostnosti:

Zelo pogosti:	$\geq 1/10$
Pogosti:	$\geq 1/100, < 1/10$
Občasni:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Redki:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Zelo redki: <1/10.000
Nepoznani: iz razpoložljivih podatkov pogostnosti ni mogoče oceniti

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolniki z rakom

Blaga do zmerna mišičnoskeletna bolečina, ki se je pojavila pri 10% bolnikov, ter huda mišičnoskeletna bolečina, ki se je pojavila pri 3% bolnikov, sta bila najbolj pogosta neželena učinka, ki so ju v kliničnih preskušanjih pripisali filgrastimu v priporočenem odmerku. Mišičnoskeletno bolečino običajno obvladujemo s standardnimi analgetiki. Med manj pogoste neželene učinke spadajo nepravilnosti sečil, v glavnem blaga ali zmerna disurija.

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah, filgrastim ni povzročil zvečanja števila neželenih učinkov, povezanih s citotoksično kemoterapijo. Med neželenimi učinki, o katerih so enako pogosto poročali bolniki, zdravljeni s filgrastimom/kemoterapijo in placebom/kemoterapijo, so bili slabost in bruhanje, alopecija, diareja, utrujenost, anoreksija, vnetje sluznice, glavobol, kašelj, izpuščaj na koži, bolečina v prsih, splošna oslabelost, vneto grlo, zaprtje in nespecifična bolečina.

Reverzibilno, od odmerka odvisno blago do zmerno zvišanje laktatne dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze, sečne kisline in gama-glutamilttransferaze (GGT) se je pojavilo pri 50%, 35%, 25% in 10% bolnikov, ki so prejeli filgrastim v priporočenem odmerku.

Občasno so poročali o prehodnem zvišanju krvnega tlaka; klinično zdravljenje ni bilo potrebno.

Poročali so o smrtnih primerih zaradi GvHD pri bolnikih, ki so prejeli G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje 5.1).

Občasno so pri bolnikih, ki so prejeli močno kemoterapijo po avtologni presaditvi kostnega mozga, poročali o boleznih srca in ožilja, vključno z okluzivno boleznijo ven in nepravilnostmi v pretoku krvi. Vzročna povezava s filgrastimom ni bila ugotovljena.

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o zelo redkih primerih kožnega vaskulitisa. Mehanizem kožnega vaskulitisa pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, ni znan.

Občasno so poročali o pojavu Sweetovega sindroma (akutna febrilna dermatitoza). Ker pa je velik odstotek teh bolnikov obolenih za levkemijo (gre za stanje, za katerega vemo, da je povezano s Sweetovim sindromom), vzročna povezava s filgrastimom ni bila ugotovljena.

V posameznih primerih je prišlo do poslabšanja revmatoidnega artritisa.

Pri bolnikih z rakom, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o hondrokalciniozi.

Opisani so redki neželeni učinki na pljučih, vključno z intersticijsko pljučnico, pljučnim edemom in pljučnimi infiltrati. V nekaterih opisanih primerih je prišlo do respiracijske insuficience ali sindroma dihalne stiske pri odraslih (ARDS), ki sta lahko usodna (glejte poglavje 4.4).

Alergijske reakcije: pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo, izpuščajem na koži, urtikarijo, angioedemom, dispnejo in hipotenzijo, ki so se pojavile na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja. V splošnem so bile alergijske reakcije pogoste po IV odmerjanju. V nekaterih primerih so se simptomi ob vnovični izpostavitvi ponovno pojavili, kar nakazuje vzročni odnos. V primeru resne alergijske reakcije je treba zdravljenje s filgrastimom dokončno ukiniti.

Pri bolnikih s srpasto anemijo so v posameznih primerih poročali o srpastocelični krizi (glejte poglavje 4.4).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Zelo pogosti	zvišanje alkalne fosfataze, laktatne dehidrogenaze (LDH), sečne kisline
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti	glavobol
<i>Žilne bolezni</i>	Redki	žilna bolezen
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	Pogosti	kašelj, vneto grlo
	Zelo redki	pljučni infiltrati
<i>Bolezni prebavil</i>	Zelo pogosti	slabost/bruhanje
	Pogosti	zaprtje, anoreksija, diareja, vnetje sluznice
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Zelo pogosti	zvišanje gama glutamil transferaze (GGT)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	alopecija, izpuščaj na koži
	Zelo redki	sweetov sindrom, kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Zelo pogosti	bolečine v prsih, mišičnoskeletne bolečine
	Zelo redki	poslabšanje revmatoidnega artritisa
<i>Bolezni sečil</i>	Zelo redki	nepravilnosti sečil
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Pogosti	utrujenost, splošna oslabelost
	Občasni	nespecifična bolečina
	Zelo redki	alergijska reakcija

Zbiranje matičnih celic iz periferne krvi pri običajnih darovalcih

Najbolj pogost neželeni učinek, o katerem so poročali, je bila blaga do zmerna prehodna mišičnoskeletna bolečina. Levkocitozo (število belih krvničk $> 50 \times 10^9/l$) so opazili pri 41% darovalcev, prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$) pa pri 35% darovalcev po odmerjanju filgrastima in po levkaferezi.

Pri običajnih bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o prehodnih, manj pomembnih zvišanjih alkalne fosfataze, LDH, serum glutamate oksaloacetate transaminaze (SGOT) in sečne kisline, ki pa niso imele kliničnih posledic. Zelo redko so poročali o poslabšanju simptomov artritisa.

Zelo redko so poročali o simptomih, ki nakazujejo resne alergijske reakcije.

V študijah, v katerih so sodelovali darovalci matičnih celic iz periferne krvi, so poročali o glavobolih, ki naj bi bili posledica jemanja filgrastima.

Pri zdravih darovalcih in bolnikih, ki so prejeli faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, so poročali o pogostih, a v splošnem asimptomatskih primerih splenomegalije, zelo redko pa o primerih rupture vranice (glejte poglavje 4.4).

Pri normalnih darovalcih so iz izkušenj po začetku trženja poročali o pljučnih neželenih učinkih (hemoptiza, pljučna krvavitev, pljučni infiltrati, dispneja in hipoksija) (glejte poglavje 4.4).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Zelo pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	Občasni	obolenje vranice
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Pogosti	zvišanje alkalne fosfataze in LDH
	Občasni	zvišana SGOT, hiperurikemija
<i>Bolezni živčevja</i>	Zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Zelo pogosti	mišičnoskeletna bolečina
	Občasni	poslabšanje revmatoidnega artritisa
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Občasni	resne alergijske reakcije

Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo so poročali o neželenih učinkih, povezanih z jemanjem filgrastima, katerih pogostost pa se je pri nekaterih bolnikih čez čas zmanjšala.

Najbolj pogosti neželeni učinki, povezani s filgrastimom, so zajemali bolečino v kosteh ter splošno mišičnoskeletno bolečino.

Med drugimi neželenimi učinki so opazili povečanje vranice, ki je v manjšem številu primerov lahko progresivno, ter trombocitopenijo. Pri manj kot 10% bolnikov sta se kmalu po začetku terapije s filgrastimom pojavila glavobol in diareja. Poročali so tudi o anemiji in krvavitvi iz nosu.

Opazili so tudi prehodna povečanja sečne kisline, laktatne dehidrogenaze in alkalne fosfataze, ki pa jih niso spremljali klinični simptomi. Opaziti je bilo tudi občasno, blago znižanje ravni glukoze v krvi.

Neželeni učinki, najverjetneje povezani s terapijo s filgrastimom, ki so se značilno pojavili pri < 2% bolnikov, so vključevali reakcijo na mestu aplikacije, glavobol, hepatomegalijo, artralgijsko, alopecijo osteoporozo in izpuščaj.

Pri 2% bolnikov s hudo kronično nevtropenijo, ki so filgrastim prejeli dalj časa, so poročali o kožnem vaskulitisu. Primeri proteinurije/hematurije so zelo redki.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Zelo pogosti	anemija, splenomegalija
	Pogosti	trombocitopenija
	Občasni	obolenje vranice
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Zelo pogosti	znižanje glukoze, zvišanje alkalne fosfataze in LDH, hiperurikemija
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti	glavobol
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	Zelo pogosti	epistaksa
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti	diareja
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Pogosti	hepatomegalija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	alopecija, kožni vaskulitis, bolečina na mestu vboda, izpuščaj
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Zelo pogosti	mišičnoskeletna bolečina
	Pogosti	osteoporoza
<i>Bolezni sečil</i>	Občasni	hematurija, proteinurija

Bolniki s HIV

Edini neželeni učinki v kliničnih preskušanjih, ki naj bi jih stalno povezovali z zdravljenjem s filgrastimom, so bili mišičnoskeletna bolečina, v glavnem blaga do zmerna bolečina v kosteh in mialgija. Pojav teh neželenih učinkov je podoben tistemu, o katerem so poročali pri bolnikih z rakom.

Pri < 3% bolnikov so poročali o povečanju vranice, povezanem s zdravljenjem s filgrastimom. Pri vseh primerih so pri fizičnem pregledu odkrili blago ali zmerno povečanje, klinični potek bolezni pa je bil benigni; nobenemu bolniku niso postavili diagnoze za povečanje vranice in nobenemu bolniku je ni bilo potrebno kirurško odstraniti. Ker je zvečanje vranice pri bolnikih, okuženih s HIV, pogosto in ker je v različni meri prisotno pri večini bolnikov z AIDS-em, povezava s filgrastimom ni jasna.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Pogosti	obolenje vranice
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Zelo pogosti	mišičnoskeletna bolečina

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Če dokončno ukinemo zdravljenje s filgrastimom, število nevtrofilcev v obtoku 1. ali 2. dan za tem pade za 50%, na običajno raven pa se povrne v obdobju od 1 do 7 dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: faktorji, ki spodbujajo rast kolonij, oznaka ATC: L03AA02

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij pri človeku (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Zdravilo Filgrastim ratiopharm, ki vsebuje rekombinantni človeški G-CSF (filgrastim) v 24-ih urah povzroči izrazito zvišanje števila nevtrofilcev v periferni krvi, medtem ko je zvišanje monocitov manjše. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim sproži rahlo povečanje eozinofilcev in bazofilcev v obtoku; pri nekaterih izmed teh bolnikov je pred zdravljenjem opaziti eozinofilijo ali bazofilijo. Pri priporočenih odmerkih je zvišanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Glede na teste kemotaktične in fagocitne funkcije, nevtrofilei, ki nastanejo kot odgovor na filgrastim, kažejo normalno ali zvečano delovanje. 1. ali 2. dan po koncu zdravljenja s filgrastimom število nevtrofilcev v obtoku pade za 50%, na običajno raven pa se povrne v obdobju od 1 do 7 dni.

Uporaba zdravila filgrastim pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, izrazito zmanjša število obolevnosti, ublaži resnost in skrajša trajanje nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom izrazito skrajša trajanje febrilne nevtropenije, čas jemanja antibiotikov in hospitalizacije po indukciji kemoterapije za akutno mielogeno levkemijo ali mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga. V nobenem izmed omenjenih stanj pa zdravljenje s filgrastimom ni vplivalo na zmanjšanje pogostnosti zvišane telesne temperature in zabeleženih okužb. Trajanje zvišane telesne temperature se pri bolnikih, ki so prejemali mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga, ni skrajšalo.

Uporaba filgrastima, bodisi samostojno bodisi po kemoterapiji, spodbuja zbiranje krvotvornih matičnih celic v periferni krvi. Te avtologne matične celice iz periferne krvi se lahko zbere in infundira po visoko-odmerni citotoksični kemoterapiji, bodisi namesto ali kot dodatek k presaditvi kostnega mozga. Infuzija matičnih celic iz periferne krvi spodbuja hematopoetično okrevanje, skrajša trajanje tveganja za hemoragične zaplete in zmanjša potrebo po transfuziji trombocitov.

V primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga je bilo pri prejemnikih alogenskih matičnih celic iz periferne krvi, zbranih s filgrastimom, opaziti znatno hitrejše hematološko okrevanje, pri čemer je bilo za ponovno tvorbo trombocitov brez podpornega zdravljenja potrebno znatno manj časa.

Ena retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenili uporabo G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo, je pokazala zvišanje tveganja za GvHD, z zdravljenjem povezano smrtnostjo (TRM - treatment related mortality) in smrtnost pri uporabi G-CSF. V ločeni retrospektivni mednarodni študiji pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mielogenimi levkemijami niso opazili tveganja za GvHD, TRM in smrtnost. Metaanaliza študije alogenskih presaditev, vključno z rezultati devetih prospektivnih randomiziranih preskušanj, 8 retrospektivnih študij in 1 s primerom nadzirane študije ni pokazala učinka na tveganje za akutno GvHD, kronično GvHD ali zgodnjo z zdravljenjem povezano smrtnostjo.

Relativno tveganje (95-% IZ) za GvHD in TRM po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga					
<i>Publikacija</i>	<i>Obdobje študije</i>	<i>N</i>	<i>Akutna GvHD stopnje II-IV</i>	<i>Kronična GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna študija (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mednarodna retrospektivna študija (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analiza vključuje študije, ki zajemajo presaditev kostnega mozga v tem obdobju; nekatere študije uporabljajo GM-CSF (faktor, ki spodbuja rast granulocitno-makrofagnih kolonij)					
^b Analiza vključuje bolnike, ki jim je bil v tem obdobju presajen kostni mozeg					

Pred alogensko presaditvijo matičnih celic iz periferne krvi uporaba filgrastima za zbiranje matičnih celic pri običajnih darovalcih omogoča, da se zbere 4×10^6 CD34⁺ celic/kg telesne mase prejemnika pri večini darovalcev, ki so bili deležni dveh levkaferoz. Običajni darovalci prejmejo odmerek 10 µg/kg/dan, ki se jim odmerja po subkutani poti 4 ali 5 dni zapored.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, otrocih in odraslih s hudo kongenitalno/ciklično/idiopatično nevtropenijo povzroči trajno zvišanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi ter s tem zmanjšuje okužbe in z njimi povezane zaplete.

Uporaba filgrastima pri bolnikih z okužbo HIV pomaga ohraniti število nevtrofilcev ter tako omogoča predvideno odmerjanje antivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih zdravil. Ni dokazov, da bi pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so prejeli filgrastim, prišlo do hitrejšega razmnoževanja virusa HIV.

Tako kot pri drugih hematopoetičnih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF pokazali, da *in vitro* spodbuja človeške endotelijske celice.

Učinkovitost in varnost Filgrastim ratiopharma sta bili ocenjeni v randomiziranih in nadzorovanih študijah faze III pri bolnikih z rakom dojk, rakom na pljučih in Ne-Hodkinovim limfomom. Med zdravilom Filgrastim ratiopharm in referenčnim zdravilom ni bilo očitne razlike v zvezi s trajanjem hude nevtropenije in nastanka febrilne nevtropenije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Randomizirane, enojno slepe navzkrižne študije z enkratnim odmerkom pri 196 zdravih prostovoljcih so pokazale, da je farmakokinetičen profil zdravila Filgrastim ratiopharm primerljiv s profilom referenčnega zdravila po subkutanem in intravenskem apliciranju.

Očistek filgrastima kaže, da sledi farmakokinetiki prvega reda tako pri subkutanem kot pri intravenskem apliciranju. Razpolovni eliminacijski čas odstranjevanja filgrastima iz telesa znaša približno 3,5 ur; očistek znaša približno 0,6 ml/min/kg. Po neprekinjenem infundiranju filgrastima, ki je pri bolnikih, ki okrevajo po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajalo do 28 dni, ni bilo nobenih dokazov kopičenja zdravila v telesu in primerljivih razpolovnih eliminacijskih časov. Med odmerkom in koncentracijo filgrastima v serumu obstaja pozitivna linearna povezava, ne glede na to, ali je bolnik zdravilo prejemal po intravenski ali subkutani poti. Po subkutanem aplikaciji priporočenih odmerkov je bila koncentracija seruma naslednjih 8 do 16 ur višja od 10 ng/ml. Volumen porazdelitve v krvi znaša približno 150 ml/kg.

Pri bolnikih z rakom sta bila farmakokinetična profila zdravila Filgrastim ratiopharm in referenčnega zdravila primerljiva po enkratnem in ponavljajočem odmerku, ki so ga bolniki prejeli po subkutani poti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatki, ki niso pridobljeni v okviru kliničnih raziskav in ki temeljijo na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in lokalne tolerance, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinični podatki iz konvencionalnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so razkrili pričakovane farmakološke učinke, ki so zajemali zvišanje števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstrapomedularno hematopoezo in povečanje vranice.

Pri podganjih samcih in samicah in pri brejih podganah niso opazili učinkov na plodnost. Klinične študije na podganah in kuncih ne nudijo nobenega dokaza za to, da bi bil filgrastim rakotvoren. Pri kuncih so opazili povečano število primerov izgube zarodka; o deformacijah plodu ne poročajo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ocetna kislina, koncentrirana; ledocet
Natrijev hidroksid
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Filgrastim ratiopharm ne smemo mešati z raztopino natrijevega klorida.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Če ni razredčeno v skladu z navodili v poglavju 6.6, se razredčen filgrastim lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po redčenju: razredčena raztopina za infundiranje ostane kemično in fizikalno stabilna še 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8 °C. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati

dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 in 8 °C, razen če postopek redčenja ni potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Pogoji hranjenja razredčenih zdravil so opisani v poglavju 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga stekla tipa I s trajno pritrjeno nerjavečo jekleno iglo.

Pakiranja po 1, 5 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,5 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje ali skupna pakiranja z 10 (2 pakiranja po 5) napolnjenimi injekcijskimi brizgami z 0,5 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Če je potrebno, lahko zdravilo Filgrastim ratiopharm razredčite v glukozi 50 mg/ml (5%) raztopini za infundiranje.

Zdravila nikoli ne smete razredčiti v tolikšni meri, da bi koncentracija padla pod $0,2 \times 10^6$ i.e. (2 µg).

Pred uporabo morate raztopino vizualno pregledati. Uporabite lahko samo bistre raztopine brez delcev.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo filgrastim v koncentraciji, ki je nižja od $1,5 \times 10^6$ i.e. (15 µg) na ml, morate končni koncentraciji 2 mg/ml dodati še raztopino humanega albumina (»human serum albumin« - HSA).

Primer: V injekciji s končnim volumnom 20 ml, morate k celotnemu odmerku filgrastima z manj kot 30×10^6 i.e. (300 µg) dodati 0,2 ml 20% raztopine humanega albumina.

Če je razredčeno v glukozi 50 mg/ml (5%) raztopini za infundiranje, je zdravilo Filgrastim ratiopharm kompatibilno s steklom in vrsto plastičnih snovi, med katerimi so PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena in polietilena) in polipropilen.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm ne vsebuje konzervansov. Ker obstaja tveganje mikrobne kontaminacije so z zdravilom ratiofrastim napolnjene brizge namenjene izključno enkratni uporabi.

Če je zdravilo Filgrastim ratiopharm pomotoma izpostavljeno temperaturam pod lediščem, to ne škoduje njegovi stabilnosti.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/08/449/001

EU/1/08/449/002

EU/1/08/449/003

EU/1/08/449/004

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 15. september 2008.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobni podatki o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Filgrastim ratiopharm 48 000 k.i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 60 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (600 µg) filgrastima.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 000 k.i.e. (480 µg) filgrastima v 0,8 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

Filgrastim (rekombinantni metionil-granulocitne kolonije stimulirajoči faktor, humani) pridobljen s pomočjo rekombinantne DNK tehnologije v *Escherichia coli* K802.

Pomožna snov: 1ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Filgrastim ratiopharm se uporablja za skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga, pri katerih obstaja povečano tveganje za dlje trajajočo hudo nevtropenijo. Varnost in učinkovitost filgrastima, med odraslimi in otroci, ki so prejemali citotoksično kemoterapijo, je bila podobna.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm se uporablja za zbiranje perifernih krvotvornih matičnih celic (PBPC).

Bolnikom, otrokom ali odraslim s hujšo obliko kongenitalne, ciklične ali idiopatične nevtropenije z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ in s hujšimi ali ponavljajočimi se okužbami, se dolgotrajno jemanje zdravila Filgrastim ratiopharm predpiše zato, da se poveča število nevtrofilcev in zmanjša pogostost nastanka in trajanja z okužbami povezanih pojavov.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm se uporablja za zdravljenje dolgotrajne nevtropenije (ANC manjše ali enako $1,0 \times 10^9/l$) pri bolnikih z napredovalo okužbo HIV, z namenom zmanjšanja tveganja bakterijskih okužb, ko druge oblike zdravljenja nevtropenije niso primerne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Posebne zahteve

Zdravljenje s filgrastimom se lahko predpiše samo v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima izkušnje na področju zdravljenja s faktorji, ki spodbujajo rast granulocitnih kolonij (G-CSF) in hematologije, in ki razpolaga z ustreznimi diagnostičnimi pripomočki. Postopek zbiranja in afereze bi

moral potekati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in v katerem lahko na ustrezen način spremljajo krvotvorne matične celice.

Uveljavljena citotoksična kemoterapija

Priporočen odmerek filgrastima je $0,5 \times 10^6$ i.e. ($5 \mu\text{g}$)/kg/dan. Bolnik lahko prvi odmerek filgrastima prejme šele 24 ur po citotoksični kemoterapiji. Filgrastim se lahko daje dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, raztopljene v 50 mg/ml (5%) glukoze v obliki raztopine za infundiranje (postopek redčenja je opisan v poglavju 6.6).

V večini primerov se priporoča subkutana uporaba. Iz raziskave o dajanju enkratnega odmerka obstajajo dokazi, da intravenski način dajanja zdravila lahko skrajša trajanje učinka. Klinična pomembnost te ugotovitve v zvezi z večkratnimi odmerki ni jasna. Izbira za en ali drug način dajanja zdravila bi morala biti odvisna od posameznih kliničnih okoliščin. V randomiziranih kliničnih preskušanjih so uporabljali subkutani odmerek 23×10^6 i.e. ($230 \mu\text{g}$)/m²/dan (4,0 do 8,4 μg /kg/dan).

Dnevno odmerjanje filgrastima se mora nadaljevati, dokler pričakovano najnižje število nevtrofilcev ne preide na višji novo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Po uveljavljeni kemoterapiji za trdne tumorje, limfome in pri limfoidni levkemiji se pričakuje, da bo trajanje zdravljenja, če želimo doseči zahtevane kriterije, do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju za hudo mieloično levkemijo je trajanje zdravljenja lahko znatno daljše (tudi do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme odmerjanja citotoksične kemoterapije.

Pri bolnikih, ki prejema citotoksično kemoterapijo, se 1. ali 2. dan po začetku zdravljenja s filgrastimom običajno pojavi začasno povečanje števila nevtrofilcev. Če želimo doseči dolgotrajni učinek zdravljenja, pa zdravljenja s filgrastimom ne smemo prekiniti, dokler najnižja vrednost števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se njihovo število ne povrne na običajno raven. Prezgodnja prekinitev zdravljenja s filgrastimom, preden število nevtrofilcev pade na pričakovano najnižjo raven, ni priporočljiva.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga

Priporočen začetni odmerek filgrastima je $1,0 \times 10^6$ i.e. ($10 \mu\text{g}$)/kg/dan v obliki 30-minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali $1,0 \times 10^6$ i.e. ($10 \mu\text{g}$)/kg/dan v obliki neprekinjene 24-urne subkutane infuzije. Filgrastim je potrebno razredčiti v 20 ml glukoze 50 mg/ml (5%) raztopini za infundiranje (postopek redčenja je opisan v poglavju 6.6).

Bolnik lahko prvi odmerek filgrastima prejme šele 24 ur po citotoksični kemoterapiji, v primeru presaditve kostnega mozga pa mora odmerek prejeti v roku 24-ih ur.

Ko najnižje število nevtrofilcev preide na višji nivo, je treba koncentracijo dnevnega odmerka filgrastima prilagoditi, da bi se izognili nihanju v številu nevtrofilcev, kot kaže spodnja preglednica:

Število nevtrofilcev	Prilagoditev odmerka filgrastima
$> 1,0 \times 10^9$ /l 3 zaporedne dni	Zmanjšajte na $0,5 \times 10^6$ i.e. ($5 \mu\text{g}$)/kg/dan
Če absolutno število nevtrofilcev ostane $> 1,0 \times 10^9$ /l tri zaporedne dni	Prekinite zdravljenja s filgrastimom
Če se med zdravljenjem absolutno število nevtrofilcev zmanjša, tako da je vrednost $< 1,0 \times 10^9$ /l, je treba odmerek filgrastima povečati, kot je opisano zgoraj.	

Zbiranje matičnih celic iz periferne krvi pri bolnikih, zdravljenih z mielosupresivno ali mieloablativno terapijo, ki ji sledi avtologna presaditev matičnih celic iz periferne krvi

Če se uporablja samostojno, je priporočen odmerek filgrastima za zbiranje matičnih celic iz periferne krvi $1,0 \times 10^6$ i.e. ($10 \mu\text{g}$)/kg/dan v obliki 24-urne subkutane infuzije ali enkratni dnevni odmerek v obliki subkutane injekcije v obdobju od 5-ih do 7-ih dni zapored. Za infundiranje je potrebno filgrastim razredčiti v 20 ml glukoze 50 mg/ml (5%) raztopini za infundiranje (postopek redčenja je

opisan v poglavju 6.6). Časovna razporeditev levkaferéz: običajno zadostujeta 1 do 2 levkaferézi 5. in 6. dan. V drugih primerih bo morda potrebna še dodatna levkaferéza. Odmerjanje filgrastima naj traja vse do zadnje levkaferéze.

Priporočen odmerek filgrastima za zbiranje matičnih celic iz periferne krvi po mielosupresivni kemoterapiji je $0,5 \times 10^6$ i.e. ($5 \mu\text{g}$)/kg/dan v obliki subkutane injekcije od prvega dne po koncu kemoterapije, pa dokler pričakovani padec števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Levkaferéze je potrebno izvesti v primeru, ko se absolutno število nevtrofilcev poveča iz $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ na $> 5,0 \times 10^9/\text{l}$. Pri bolnikih, ki niso bili izpostavljeni dolgotrajni kemoterapiji, ponavadi zadošča ena levkaferéza. V drugih primerih se priporočajo dodatne levkaferéze.

Zbiranje matičnih celic iz periferne krvi pri običajnih darovalcih pred alogensko presaditvijo matičnih celic iz periferne krvi

Za postopek zbiranja matičnih celic iz periferne krvi običajni darovalci 4 do 5 dni zapored prejmejo filgrastim v odmerku $1,0 \times 10^6$ i.e. ($10 \mu\text{g}$)/kg/dan v subkutani obliki. Z levkaferézo je potrebno pričeti 5. dan, če je potrebno, pa z njo nadaljujete tudi 6. dan, da bi zbrali 4×10^6 CD34⁺ celic/kg telesne mase prejemnika.

Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Kongenitalna nevtropenija

Priporočen začetni odmerek je $1,2 \times 10^6$ i.e. ($12 \mu\text{g}$)/kg/dan subkutano v enkratnem odmerku ali v večkratnih odmerkih.

Idiopatična ali ciklična nevtropenija

Priporočen začetni odmerek je $0,5 \times 10^6$ i.e. ($5 \mu\text{g}$)/kg/dan subkutano v enkratnem odmerku ali v večkratnih odmerkih.

Prilagoditev odmerka

Filgrastim je potrebno odmerjati dnevno v obliki subkutanih injekcij, dokler število nevtrofilcev ne doseže in ostane večje od $1,5 \times 10^9/\text{l}$. Ko je ta meja dosežena, je treba določiti minimalen učinkovit odmerek, ki vzdržuje število nevtrofilcev na tej ravni. Dolgotrajno dnevno odmerjanje je potrebno za vzdrževanje števila nevtrofilcev na primerni ravni. Po eno- ali dvotedenskem zdravljenju se začetni odmerek lahko podvoji ali prepolovi, odvisno od odziva bolnika. Za to, da bi povprečno število nevtrofilcev ostalo med $1,5 \times 10^9/\text{l}$ in $10 \times 10^9/\text{l}$, se odmerek lahko prilagaja glede na posameznika vsak teden oz. vsaka dva tedna. V kliničnih preskušanjih so pri 97% bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, zabeležili popoln odgovor na odmerke v vrednosti $2,4 \times 10^6$ i.e. ($24 \mu\text{g}$)/kg/dan. Dolgoročna varnost odmerjanja filgrastima v odmerkih, večjih od $2,4 \times 10^6$ i.e. ($24 \mu\text{g}$)/kg/dan, bolnikom s hudo kronično nevtropenijo, ni bila ugotovljena.

Bolniki z okužbo HIV

Zauštevitev napredovanja nevtropenije

Priporočen začetni odmerek filgrastima je $0,1 \times 10^6$ i.e. ($1 \mu\text{g}$)/kg/dan dnevno v obliki subkutane injekcije s povečanjem koncentracije na največ $0,4 \times 10^6$ i.e. ($4 \mu\text{g}$)/kg/dan, dokler število nevtrofilcev ne doseže in ne vzdržuje na običajni ravni (absolutno število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/\text{l}$). V kliničnih preskušanjih se je več kot 90% bolnikov odzvalo na te odmerke, tako da so za ustavitev napredovanja nevtropenije v povprečju potrebovali 2 dni.

Pri manjšem številu bolnikov (manj od 10%) so bili za ustavitev napredovanja nevtropenije potrebni odmerki do $1,0 \times 10^6$ i.e. ($10 \mu\text{g}$)/kg/dan.

Ohranjanje normalnega števila nevtrofilcev

Ko ustavimo napredovanje nevtropenije, je potrebno določiti minimalen učinkovit odmerek, s katerim bomo število nevtrofilcev ohranjali na običajni ravni. Priporoča se prilagoditev dnevnega odmerka v

vrednosti 30×10^6 i.e. (300 µg)/dan v obliki subkutane injekcije. Glede na absolutno število nevtrofilcev pri posameznih bolnikih bodo morda potrebne nadaljnje prilagoditve odmerkov, zato da bi bilo število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/l$. V kliničnih preskušanjih je bilo za to, da bi bilo absolutno število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/l$, potrebno odmerjati 30×10^6 i.e. (300 µg)/dan od 1 do 7 dni na teden, pri čemer so bolniki v povprečju prejeli 3 odmerke na teden. Za to, da bi bilo absolutno število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/l$, bo morda potrebno dolgotrajno zdravljenje.

Posebne skupine

Starejši bolniki

V kliničnih preskušanjih s filgrastimom je sodelovalo tudi manjše število starejših bolnikov, vendar posebnih raziskav v tej skupini niso izvajali, zato priporočenih odmerkov ne moremo navesti.

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Raziskave v zvezi z učinkom filgrastima na bolnike s hudo okvaro ledvic ali jeter so pokazale, da ima zdravlilo na te bolnike podoben farmakokinetičen in farmakodinamičen učinek kot na običajne posameznike. Prilaganje odmerka v tem primeru ni potrebno.

Pediatrična uporaba pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo in rakom

65% bolnikov, ki so sodelovali v raziskovalnem programu za bolnike s hudo kronično nevtropenijo, je bilo mlajših od 18 let. Učinkovitost zdravljenja pri tej starostni skupini, v kateri so bili tudi bolniki s kongenitalno nevtropenijo, je bila jasna. Varnostni profili bolnikov, ki so jih zdravili za hudo kronično nevtropenijo, se niso razlikovali od varnostnih profilov drugih bolnikov.

Podatki iz kliničnih raziskav pri pediatričnih bolnikih so pokazali, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo podobni.

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike so enaki kot za odrasle osebe, ki prejema mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Filgrastima ne smete uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije izven uveljavljenih shem odmerjanja (glejte spodaj).

Filgrastima ne smete predpisati bolnikom s hudo kongenitalno nevtropenijo (Kostmanov sindrom) s citogenetsko abnormalnostjo (glejte spodaj).

Posebni ukrepi pri bolnikih z akutno mieoično levkemijo

Rast malignih celic

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, lahko spodbudi rast mieoičnih celic *in vitro*; podobni učinki bi se lahko pojavili pri nekaterih nemieoičnih celicah *in vitro*.

Varnost in učinkovitost filgrastima nista raziskani pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali kronično mielogeno levkemijo. Zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieoične levkemije od akutne mieoične levkemije.

Glede na podatke o omejeni varnosti in učinkovitosti je treba filgrastim bolnikom s sekundarno AML odmerjati previdno.

Varnost in učinkovitost filgrastima pri bolnikih z *de novo* AML, mlajših od 55 let in z ugodno citogenetiko [t(8;21), t(15;17) in inv(16)], nista ugotovljeni.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Bolnikom z osteoporozo, ki neprekinjeno prejemajo filgrastim dlje kot 6 mesecev, je potrebno meriti kostno gostoto.

Po uporabi G-CSF so opisani redki primeri neželenih učinkov na pljučih, zlasti intersticijske pljučnice. Bolj ogroženi utegnejo biti bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice. Pojav pljučnih znakov kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov in poslabšanje pljučne funkcije utegnejo biti preliminarni znaki sindroma dihalne stiske pri odraslih (ARDS – 'Adult Respiratory Distress Syndrome'). V tem primeru je treba prekiniti zdravljenje s filgrastimom in poskrbeti za ustrezno zdravljenje.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Levkocitoza

Pri manj kot 5% bolnikov, ki prejemajo filgrastim v odmerku, večjem od $0,3 \times 10^6$ le./kg/dan ($3 \mu\text{g/kg/dan}$), so opazili število belih krvničk, ki je enako ali večje od $100 \times 10^9/l$. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Zaradi potencialnih tveganj, povezanih s hudo levkocitozo, pa je med zdravljenjem s filgrastimom potrebno redno opravljati meritve števila belih krvničk. Če število belih krvničk po pričakovanem padcu nato preseže vrednost $50 \times 10^9/l$, je potrebno zdravljenje s filgrastimom takoj ukiniti. Če bolniku prejema filgrastim za zbiranje matičnih celic v periferni krvi, je potrebno zdravljenje s filgrastimom prenehati ali pa, v primeru da število levkocitov preseže vrednost $70 \times 10^9/l$, zmanjšati odmerek.

Tveganja, povezana z zvečanimi odmerki kemoterapije

Še posebej pozorni moramo biti pri zdravljenju bolnikov z visokimi odmerki kemoterapije, ker pozitivni učinki kemoterapije na rast tumorja še niso vidni, saj lahko zvečani odmerki kemoterapevtskih učinkovin povzročijo povečano toksičnost, le-ta pa vpliva na srce, pljuča, živčevje in kožo (obrnite se na Povzetek glavnih značilnosti zdravila posameznih kemoterapevtskih učinkovin).

Zaradi mielosupresivne kemoterapije zdravljenje samo s filgrastimom ne zadostuje za preprečevanje trombocitopenije in anemije. Ker obstaja možnost, da bi moral bolnik prejemati višje odmerke kemoterapije (npr. visoke odmerke glede na predpisano shemo), je bolnik lahko bolj izpostavljen tveganju za trombocitopenijo in anemijo. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Še posebej previdni moramo biti, kadar je predpisano eno samo ali več kemoterapevtskih učinkovin, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Izkazalo se je, da s filgrastimom zbrane matične celice v periferni krvi zmanjšujejo resnost in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablativni kemoterapiji.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Učinki filgrastima na bolnike z znatno zmanjšanim številom matičnih celic mieloične vrste niso bili raziskani. Filgrastim deluje v glavnem na prekursorje za nevtrofilce, ki vplivajo na povišanje števila nevtrofilcev. Zaradi tega lahko pri bolnikih z zmanjšanim številom prekursorjev pride tudi do manjšega odziva nevtrofilcev (kot npr. pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno radioterapijo ali kemoterapijo, ali pri tistih, pri katerih je prišlo do infiltracije kostnega mozga s tumorjem).

Obstajajo poročila o reakciji presadka proti gostitelju (GvHD – graft versus host disease) in o smrti bolnikov, ki so prejeli G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje 5.1).

Povečano hematopoetsko aktivnost kostnega mozga, ki se je pojavila zaradi zdravljenja z rastnim faktorjem, so povezali z ugotovitvami o prehodnem pozitivnem obarvanju kosti, kar je potrebno upoštevati pri interpretaciji izidov obarvanja kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, pri katerih poteka zbiranje matičnih celic iz periferne krvi

Zbiranje

Na voljo še ni naključnih primerjav obeh priporočenih metod zbiranja (metodo filgrastim samo ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo) v okviru ene skupine bolnikov. Stopnja sprememb med posameznimi bolniki in laboratorijskimi poskusi s celicami CD34⁺ pomeni, da je neposredna primerjava med različnimi raziskavami težka. Zaradi tega je težko priporočiti najboljšo metodo. Metodo zbiranja je potrebno izbrati glede na splošne cilje zdravljenja pri posameznem bolniku.

Predhodno izpostavljanje citotoksičnim učinkovinam

Pri bolniki, ki so bili predhodno izpostavljeni dolgotrajni mielosupresivni terapiji, se lahko zgodi, da ni bilo zbranih dovolj matičnih celic iz periferne krvi, da bi dosegli njihovo minimalno število ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg) ali pospešeno tvorjenje trombocitov v enaki meri.

Nekatere citotoksične učinkovine imajo določene toksične učinke na zbiranje krvotvornih matičnih celic in lahko imajo negativen vpliv na zbiranje matičnih celic. Če se učinkovine, kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin aplicirajo bolnikom daljše časovno obdobje pred samim poskusom zbiranja matičnih celic, lahko te učinkovine povzročijo zmanjšanje števila matičnih celic. Če pa melfalan, karboplatin ali BCNU aplicirajo bolnikom skupaj s filgrastimom, pa ima to pozitiven učinek na zbiranje matičnih celic. Če je predvidena presaditev matičnih celic iz periferne krvi, je zbiranje izvornih celic priporočljivo načrtovati v zgodnji fazi zdravljenja bolnika. Pred uporabo visokih odmerkov v kemoterapiji je pri takšnih bolnikih potrebno nameniti posebno pozornost številu zbranih matičnih celic. Če je število glede na zgornje kriterije prenizko, je potrebno razmisliti o alternativnih oblikah zdravljenja, pri katerih ni potrebe po matičnih celicah.

Ocena števila matičnih celic

Pri ocenjevanju pridobljenih matičnih celic pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, je treba posebej paziti na metodo za ugotavljanje količinske sestave. Izidi pretočne citometrične analize števila celic CD34⁺ se spreminjajo glede na uporabljeno metodologijo, zaradi česar moramo biti pri vrednotenju priporočil o številu, ki temeljijo na različnih raziskavah iz drugih laboratorijev, previdni.

Statistična analiza odnosa med številom ponovno infundiranih celic CD34⁺ in hitrostjo obnovitve trombocitov po visoko-odmerni kemoterapiji kaže na zapleteno ampak stalno povezavo.

Priporočilo o minimalnem številu $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg temelji na objavljenih izkušnjah, ki so prispevale k ustrezni hematološki sliki. Vrednosti nad minimalnim številom so najverjetneje povezane s hitrim okrevanjem, tiste pod minimalnim številom pa s počasnim okrevanjem.

Posebni previdnostni ukrepi pri običajnih darovalcih, pri katerih poteka zbiranje matičnih celic iz periferne krvi

Zbiranje matičnih celic iz periferne krvi nima neposredne klinične koristi za običajne darovalce, zato je potrebno o tem razmisliti samo v primeru alogenske presaditve izvornih celic.

Za zbiranje matičnih celic iz periferne krvi se je potrebno odločiti samo pri tistih bolnikih, ki ustrezajo običajnim kliničnim in laboratorijskim kriterijem za darovanje izvornih celic. Pri tem je treba posebno pozornost nameniti hematološkim vrednostim in infekcijskim boleznim.

Varnost in učinkovitost zdravila filgrastim pri običajnih darovalcih, mlajših od 16 let ali starejših od 60. let, nista bili ocenjeni.

Pri 35% oseb, ki so sodelovale v preskušanju, so po odmerjanju filgrastima in po levkaferezi opazili prehodno trombocitopenijo (št. trombocitov $< 100 \times 10^9/l$). Med njimi so poročali o dveh primerih, pri katerih je bilo število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$, kar so pripisali postopku levkaferoze.

Če je potrebna več kot ena levkafereza, je potrebno pred samim postopkom levkafereze posebno pozornost nameniti bolnikom, katerih število trombocitov je $< 100 \times 10^9/l$; v splošnem levkafereze ne smemo izvesti, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/l$.

Levkafereze ne smemo izvajati pri darovalcih, ki prejemajo zdravila proti strjevanju krvi ali imajo motnje hemostaze.

Če se število belih krvničk zveča, tako da je $> 70 \times 10^9/l$, je potrebno zdravljenje s filgrastimom prekiniti ali pa zmanjšati odmerek.

Darovalce, ki za zbiranje matičnih celic iz periferne krvi prejemajo faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij (G-CSF), je potrebno spremljati, dokler ne dobimo normalne hematološke slike.

Pri običajnih darovalcih, ki so prejeli faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, so opazili prehodne citogenetske spremembe. Ni znano ali imajo te spremembe velik vpliv na razvoj hematološke maligne bolezni. Zaradi zagotavljanja varnosti, je trenutno v teku dolgoročno spremljanje darovalcev. Tveganja za napredovanje mieloidnega rakastega klona ne moremo izključiti. Priporoča se, da center za odvzem krvi sistematično beleži in spremlja darovalce izvornih celic vsaj še deset let ter darovalcem tako zagotovi dolgoročno varnost.

Pri zdravih darovalcih in bolnikih, ki so prejeli faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, so poročali o pogostih, a v splošnem asimptomatskih primerih splenomegalije, zelo redko pa o primerih rupture vranice. Za nekatere bolnike je bila ruptura vranice usodna. Zaradi tega moramo velikost vranice skrbno spremljati (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo rupture vranice moramo biti pozorni pri darovalcih in/ali bolnikih, ki poročajo o bolečini v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu leve lopatice.

Pri normalnih darovalcih so iz izkušenj po začetku trženja zelo redko poročali o pljučnih neželenih učinkih dogodkih (hemoptiza, pljučna krvavitev, pljučni infiltrati, dispneja in hipoksija). V primerih suma na pljučne neželene učinke ali potrjenih pljučnih neželenih učinkih je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s filgrastimom in ustrezni zdravstveni negi.

Posebni previdnostni ukrepi pri prejemnikih alogenskih matičnih celic iz periferne krvi, zbranih s pomočjo filgrastima

Najnovejši podatki kažejo, da so imunološke interakcije alogenskega presadka matičnih celic iz periferne krvi in prejemnika, v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga, lahko povezane s povečanim tveganjem akutne in kronične GvHD.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Število krvnih celic

Pozorno je treba spremljati število trombocitov, še posebej prvih nekaj tednov zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih, pri katerih pride do trombocitopenije, kar pomeni, da je število trombocitov stalno $< 100.000/mm^3$, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja ali o zmanjšanju odmerka filgrastima.

Pozorno spremljanje je potrebno tudi v primerih drugih sprememb, povezanih s štetjem krvnih celic vključno z anemijo in prehodnim povečanjem števila matičnih celic mieloidne vrste.

Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom

Še posebej previdni moramo biti pri diagnosticiranju hude kronične nevtropenije, ki je ne smemo zamenjati z drugimi boleznimi krvotvornih celic, kot so aplastična anemija, mielodisplazija in mieloidna levkemija. Pred samim zdravljenjem je potrebno opraviti štetje krvnih celic po posameznih skupinah ter štetje trombocitov, prav tako pa je potrebno napraviti morfološko analizo in analizo kariotipa kostnega mozga.

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki so med kliničnim preskušanjem prejeli filgrastim, je bilo malo primerov (približno 3%) mielodisplastičnih sindromov ali levkemije. Te nepravilnosti so bile opažene samo pri bolnikih s kongenitalno nevtropenijo. Mielodisplastični sindrom in levkemija sta običajna zapleta pri bolezni in ju ne moremo z gotovostjo povezati z zdravljenjem s filgrastimom. Pri manjšem številu, in sicer pri 12% bolnikov, katerih rezultati citogenetskih preiskav so bili sicer normalni, pa so pri rutinskih ponavljajočih se pregledih opazili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Če se pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo razvijejo citogenetske nepravilnosti, je potrebno dobro razmisliti o tveganjih in koristih nadaljnjega zdravljenja s filgrastimom; če se pojavita mielodisplastični sindrom ali levkemija, je potrebno zdravljenje s filgrastimom prekiniti. Zaenkrat še ni znano ali bodo zaradi dolgotrajnega zdravljenja bolniki s hudo kronično nevtropenijo nagnjeni k citogenetskimi nepravilnostim, mielodisplastičnemu sindromu ali levkemični transformaciji. Priporočajo se redne (približno vsakih 12 mesecev) morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Potrebno je izključiti vzroke prehodne nevtropenije, kot so npr. virusne okužbe.

Zvečanje vranice je neposreden učinek zdravljenja s filgrastimom. Pri enaintridesetih odstotkih (31%) bolnikov, ki so sodelovali v raziskavah, so zabeležili otipljivo splenomegalijo. Povečanje, zmerjeno z radiografijo, se je pojavilo v zgodnji fazi zdravljenja s filgrastimom, nato pa se je umirilo. Nižji odmerki so upočasnili ali ustavili povečevanje vranice, pri 3% bolnikov pa je bila potrebna operativna odstranitev vranice. Velikost vranice je potrebno redno pregledovati. Za to, da ugotovimo povečanje vranice, zadostuje tipanje trebuha.

Pri manjšem številu bolnikov se je pojavila hematurija/proteinurija. Za spremljanje teh bolezenskih stanj je potrebna redna urinska analiza.

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih in bolnikih z avtoimuno nevtropenijo nista bili ugotovljeni.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, okuženih s HIV

Število krvnih celic

Pozorno je treba spremljati absolutno število nevtrofilcev, še posebej prvih nekaj tednov zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko zelo hitro in z znatnim povečanjem števila nevtrofilcev odzovejo na začetni odmerek filgrastima. Priporoča se, da se prva 2 do 3 dni zdravljenja s filgrastimom, vsak dan izmeri absolutno število nevtrofilcev. Nato se prva dva tedna merjenje absolutnega števila nevtrofilcev priporoča vsaj dvakrat tedensko, v nadaljevanju terapije pa enkrat tedensko. Če bolnik občasno prejema odmerke zdravila filgrastim v vrednosti 30×10^6 i.e. (300 µg)/dan, so čez čas lahko opazna velika nihanja v absolutnem številu nevtrofilcev. Da bi pri bolniku izmerili spodnjo mejo oz. najnižje absolutno število nevtrofilcev, se priporoča, da se vzorci krvi za meritve absolutnega števila nevtrofilcev vzamejo tik pred predpisanim odmerjanjem filgrastima.

Tveganja, povezana s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil

Zaradi mielosupresivnih zdravil zdravljenje samo s filgrastimom ne zadostuje za preprečevanje trombocitopenije in anemije. Ker obstaja možnost, da bo moral bolnik med zdravljenjem s filgrastimom prejemati višje odmerke ali več teh zdravil, je bolnik lahko bolj izpostavljen tveganju za trombocitopenijo in anemijo. Priporoča se redno spremljanje števila krvnih celic (glejte zgoraj).

Okužbe in maligna obolenja, ki povzročajo mielosupresijo

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunistično okužbo z *Mycobacterium avium* kompleksom ali maligno boleznijo, kot je limfom. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignim obolenjem, je poleg odmerjanja filgrastima za zdravljenje nevtropenije potrebno razmisliti tudi o ustrezni terapiji za zdravljenje prej omenjenega bolezenskega stanja. Učinki filgrastima na nevtropenijo zaradi infiltracije kostnega mozga z okužbo ali maligno boleznijo niso bili ugotovljeni.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s srpasto anemijo

Poročali so o srpastoceličnih krizah, ki so bile za nekatere osebe s srpasto anemijo, ki so prejemale filgrastim, usodne. Zdravniki morajo biti pri predpisovanju filgrastima izredno previdni, ko gre za bolnike s srpasto anemijo, in se lahko zanj odločijo le, ko temeljito ocenijo, kakšna tveganja in kakšne koristi to predstavlja za bolnika.

Pomožne snovi

Zdravilo Filgrastim ratiopharm vsebuje sorbitol. Bolniki z redkimi dednimi boleznimi in tisti, ki ne prenašajo fruktoze, ne bi smeli jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost in učinkovitost filgrastima, ki ga bolnik prejme na isti dan kot mielosupresivno citotoksično kemoterapijo, nista bili natančno ugotovljeni. Zaradi možne preobčutljivosti hitro se delečih mieloidnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo 24 ur pred in 24 ur po kemoterapiji ni priporočljivo uporaba filgrastima. Predhodni podatki, pridobljeni na podlagi opazovanj manjšega števila bolnikov, kažejo, da sočasna uporaba zdravila filgrastim in 5-Fluorouracila okrepi nevtropenijo.

Možnih interakcij z drugimi hemotopoetičnimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih študijah niso posebej raziskali.

Ker litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, je mogoče, da potencira učinek filgrastima. Čeprav te interakcije niso uradno raziskali, ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo.

4.6 Nosečnost in dojenje

O uporabi zdravila filgrastim pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. V literaturi navajajo primere prehoda filgrastima preko placente pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano. Če ni nujno potrebno, se filgrastima med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Ni znano ali se filgrastim pri človeku izloča v materino mleko. Izločanja filgrastima v mleko pri živalih, niso raziskali. Odločitev o tem, ali naj mati nadaljuje/prekine z dojenjem ali naj nadaljuje/prekine zdravljenje s filgrastimom, je treba sprejeti glede na to, kakšne koristi ima dojenje za otroka oz. zdravljenje s filgrastimom za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Filgrastim ima zanemarljiv ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če se bolnik počuti utrujenega, mora biti pri vožnji avtomobila ali pri upravljanju s stroji previden.

4.8 Neželeni učinki

Med kliničnimi študijami je bilo zdravilu Filgrastim ratiopharm izpostavljenih 541 bolnikov z rakom in 188 zdravih prostovoljcev. Varnostni profil zdravila Filgrastim ratiopharm v kliničnih študij se je ujema z varnostnim profilom referenčnega zdravila, prav tako uporabljenega v teh študijah.

Glede na objavljene podatke so med zdravljenjem s filgrastimom opazili naslednje neželene učinke in pogostnosti.

Neželeni učinki so opredeljeni po pogostnosti:

Zelo pogosti:	$\geq 1/10$
Pogosti:	$\geq 1/100, < 1/10$
Občasni:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Redki:	$\geq 1/10.000, < 1/1000$

Zelo redki: <1/10.000
Nepoznani: iz razpoložljivih podatkov pogostnosti ni mogoče oceniti

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolniki z rakom

Blaga do zmerna mišičnoskeletna bolečina, ki se je pojavila pri 10% bolnikov, ter huda mišičnoskeletna bolečina, ki se je pojavila pri 3% bolnikov, sta bila najbolj pogosta neželena učinka, ki so ju v kliničnih preskušanjih pripisali filgrastimu v priporočenem odmerku. Mišičnoskeletno bolečino običajno obvladujemo s standardnimi analgetiki. Med manj pogoste neželene učinke spadajo nepravilnosti sečil, v glavnem blaga ali zmerna disurija.

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah, filgrastim ni povzročil zvečanja števila neželenih učinkov, povezanih s citotoksično kemoterapijo. Med neželenimi učinki, o katerih so enako pogosto poročali bolniki, zdravljeni s filgrastimom/kemoterapijo in placebom/kemoterapijo, so bili slabost in bruhanje, alopecija, diareja, utrujenost, anoreksija, vnetje sluznice, glavobol, kašelj, izpuščaj na koži, bolečina v prsih, splošna oslabelost, vneto grlo, zaprtje in nespecifična bolečina.

Reverzibilno, od odmerka odvisno blago do zmerno zvišanje laktatne dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze, sečne kisline in gama-glutamilttransferaze (GGT) se je pojavilo pri 50%, 35%, 25% in 10% bolnikov, ki so prejeli filgrastim v priporočenem odmerku.

Občasno so poročali o prehodnem zvišanju krvnega tlaka; klinično zdravljenje ni bilo potrebno.

Poročali so o smrtnih primerih zaradi GvHD pri bolnikih, ki so prejeli G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje 5.1).

Občasno so pri bolnikih, ki so prejeli močno kemoterapijo po avtologni presaditvi kostnega mozga, poročali o boleznih srca in ožilja, vključno z okluzivno boleznijo ven in nepravilnostmi v pretoku krvi. Vzročna povezava s filgrastimom ni bila ugotovljena.

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o zelo redkih primerih kožnega vaskulitisa. Mehanizem kožnega vaskulitisa pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, ni znan.

Občasno so poročali o pojavu Sweetovega sindroma (akutna febrilna dermatitoza). Ker pa je velik odstotek teh bolnikov obolenih za levkemijo (gre za stanje, za katerega vemo, da je povezano s Sweetovim sindromom), vzročna povezava s filgrastimom ni bila ugotovljena.

V posameznih primerih je prišlo do poslabšanja revmatoidnega artritisa.

Pri bolnikih z rakom, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o hondrokalcinozi.

Opisani so redki neželeni učinki na pljučih, vključno z intersticijsko pljučnico, pljučnim edemom in pljučnimi infiltrati. V nekaterih opisanih primerih je prišlo do respiracijske insuficience ali sindroma dihalne stiske pri odraslih (ARDS), ki sta lahko usodna (glejte poglavje 4.4).

Alergijske reakcije: pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo, izpuščajem na koži, urtikarijo, angioedemom, dispnejo in hipotenzijo, ki so se pojavile na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja. V splošnem so bile alergijske reakcije pogoste po IV odmerjanju. V nekaterih primerih so se simptomi ob vnovični izpostavitvi ponovno pojavili, kar nakazuje vzročni odnos. V primeru resne alergijske reakcije je treba zdravljenje s filgrastimom dokončno ukiniti.

Pri bolnikih s srpasto anemijo so v posameznih primerih poročali o srpastocelični krizi (glejte poglavje 4.4).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Zelo pogosti	zvišanje alkalne fosfataze, laktatne dehidrogenaze (LDH), sečne kisline
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti	glavobol
<i>Žilne bolezni</i>	Redki	žilna bolezen
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	Pogosti	kašelj, vneto grlo
	Zelo redki	pljučni infiltrati
<i>Bolezni prebavil</i>	Zelo pogosti	slabost/bruhanje
	Pogosti	zaprtje, anoreksija, diareja, vnetje sluznice
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Zelo pogosti	zvišanje gama glutamil transferaze (GGT)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	alopecija, izpuščaj na koži
	Zelo redki	Sweetov sindrom, kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Zelo pogosti	bolečine v prsih, mišičnoskeletne bolečine
	Zelo redki	poslabšanje revmatoidnega artritisa
<i>Bolezni sečil</i>	Zelo redki	nepravilnosti sečil
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Pogosti	utrujenost, splošna oslabelost
	Občasni	nespecifična bolečina
	Zelo redki	alergijska reakcija

Zbiranje matičnih celic iz periferne krvi pri običajnih darovalcih

Najbolj pogost neželeni učinek, o katerem so poročali, je bila blaga do zmerna prehodna mišičnoskeletna bolečina. Levkocitozo (število belih krvničk $> 50 \times 10^9/l$) so opazili pri 41% darovalcev, prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$) pa pri 35% darovalcev po odmerjanju filgrastima in po levkaferezi.

Pri običajnih bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o prehodnih, manj pomembnih zvišanjih alkalne fosfataze, LDH, serum glutamate oksaloacetate transaminaze (SGOT) in sečne kisline, ki pa niso imele kliničnih posledic.

Zelo redko so poročali o poslabšanju simptomov artritisa.

Zelo redko so poročali o simptomih, ki nakazujejo resne alergijske reakcije.

V študijah, v katerih so sodelovali darovalci matičnih celic iz periferne krvi, so poročali o glavobolih, ki naj bi bili posledica jemanja filgrastima.

Pri zdravih darovalcih in bolnikih, ki so prejeli faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, so poročali o pogostih, a v splošnem asimptomatskih primerih splenomegalije, zelo redko pa o primerih rupture vranice (glejte poglavje 4.4).

Pri normalnih darovalcih so iz izkušenj po začetku trženja poročali o pljučnih neželenih učinkih (hemoptiza, pljučna krvavitev, pljučni infiltrati, dispneja in hipoksija) (glejte poglavje 4.4).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Zelo pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	Občasni	obolenje vranice
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Pogosti	zvišanje alkalne fosfataze in LDH
	Občasni	zvišana SGOT, hiperurikemija
<i>Bolezni živčevja</i>	Zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Zelo pogosti	mišičnoskeletna bolečina
	Občasni	poslabšanje revmatoidnega artritisa
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Občasni	resne alergijske reakcije

Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo so poročali o neželenih učinkih, povezanih z jemanjem filgrastima, katerih pogostost pa se je pri nekaterih bolnikih čez čas zmanjšala.

Najbolj pogosti neželeni učinki, povezani s filgrastimom, so zajemali bolečino v kosteh ter splošno mišičnoskeletno bolečino.

Med drugimi neželenimi učinki so opazili povečanje vranice, ki je v manjšem številu primerov lahko progresivno, ter trombocitopenijo. Pri manj kot 10% bolnikov sta se kmalu po začetku terapije s filgrastimom pojavila glavobol in diareja. Poročali so tudi o anemiji in krvavitvi iz nosu.

Opazili so tudi prehodna povečanja sečne kisline, laktatne dehidrogenaze in alkalne fosfataze, ki pa jih niso spremljali klinični simptomi. Opaziti je bilo tudi občasno, blago znižanje ravni glukoze v krvi.

Neželeni učinki, najverjetneje povezani s terapijo s filgrastimom, ki so se značilno pojavili pri < 2% bolnikov, so vključevali reakcijo na mestu aplikacije, glavobol, hepatomegalijo, artralgijsko, alopecijo osteoporozo in izpuščaj.

Pri 2% bolnikov s hudo kronično nevtropenijo, ki so filgrastim prejeli dalj časa, so poročali o kožnem vaskulitisu. Primeri proteinurije/hematurije so zelo redki.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Zelo pogosti	anemija, splenomegalija
	Pogosti	trombocitopenija
	Občasni	obolenje vranice
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Zelo pogosti	znižanje glukoze, zvišanje alkalne fosfataze in LDH, hiperurikemija
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti	glavobol
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	Zelo pogosti	epistaksa
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti	diareja
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Pogosti	hepatomegalija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	alopecija, kožni vaskulitis, bolečina na mestu vboda, izpuščaj
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Zelo pogosti	mišičnoskeletna bolečina
	Pogosti	osteoporoza
<i>Bolezni sečil</i>	Občasni	hematurija, proteinurija

Bolniki s HIV

Edini neželeni učinki v kliničnih preskušanjih, ki naj bi jih stalno povezovali z zdravljenjem s filgrastimom, so bili mišičnoskeletna bolečina, v glavnem blaga do zmerna bolečina v kosteh in mialgija. Pojav teh neželenih učinkov je podoben tistemu, o katerem so poročali pri bolnikih z rakom.

Pri < 3% bolnikov so poročali o povečanju vranice, povezanem s zdravljenjem s filgrastimom. Pri vseh primerih so pri fizičnem pregledu odkrili blago ali zmerno povečanje, klinični potek bolezni pa je bil benigni; nobenemu bolniku niso postavili diagnoze za povečanje vranice in nobenemu bolniku je ni bilo potrebno kirurško odstraniti. Ker je zvečanje vranice pri bolnikih, okuženih s HIV, pogosto in ker je v različni meri prisotno pri večini bolnikov z AIDS-em, povezava s filgrastimom ni jasna.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Pogosti	obolenje vranice
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Zelo pogosti	mišičnoskeletna bolečina

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Če dokončno ukinemo zdravljenje s filgrastimom, število nevtrofilcev v obtoku 1. ali 2. dan za tem pade za 50%, na običajno raven pa se povrne v obdobju od 1 do 7 dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: faktorji, ki spodbujajo rast kolonij, oznaka ATC: L03AA02

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij pri človeku (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Zdravilo Filgrastim ratiopharm, ki vsebuje rekombinantni človeški G-CSF (filgrastim) v 24-ih urah povzroči izrazito zvišanje števila nevtrofilcev v periferni krvi, medtem ko je zvišanje monocitov manjše. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim sproži rahlo povečanje eozinofilcev in bazofilcev v obtoku; pri nekaterih izmed teh bolnikov je pred zdravljenjem opaziti eozinofilijo ali bazofilijo. Pri priporočenih odmerkih je zvišanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Glede na teste kemotaktične in fagocitne funkcije, nevtrofilei, ki nastanejo kot odgovor na filgrastim, kažejo normalno ali zvečano delovanje. 1. ali 2. dan po koncu zdravljenja s filgrastimom število nevtrofilcev v obtoku pade za 50%, na običajno raven pa se povrne v obdobju od 1 do 7 dni.

Uporaba zdravila filgrastim pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, izrazito zmanjša število obolevnosti, ublaži resnost in skrajša trajanje nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom izrazito skrajša trajanje febrilne nevtropenije, čas jemanja antibiotikov in hospitalizacije po indukciji kemoterapije za akutno mielogeno levkemijo ali mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga. V nobenem izmed omenjenih stanj pa zdravljenje s filgrastimom ni vplivalo na zmanjšanje pogostnosti zvišane telesne temperature in zabeleženih okužb. Trajanje zvišane telesne temperature se pri bolnikih, ki so prejemali mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga, ni skrajšalo.

Uporaba filgrastima, bodisi samostojno bodisi po kemoterapiji, spodbuja zbiranje krvotvornih matičnih celic v periferni krvi. Te avtologne matične celice iz periferne krvi se lahko zbere in infundira po visoko-odmerni citotoksični kemoterapiji, bodisi namesto ali kot dodatek k presaditvi kostnega mozga. Infuzija matičnih celic iz periferne krvi spodbuja hematopoetično okrevanje, skrajša trajanje tveganja za hemoragične zaplete in zmanjša potrebo po transfuziji trombocitov.

V primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga je bilo pri prejemnikih alogenskih matičnih celic iz periferne krvi, zbranih s filgrastimom, opaziti znatno hitrejše hematološko okrevanje, pri čemer je bilo za ponovno tvorbo trombocitov brez podpornega zdravljenja potrebno znatno manj časa.

Ena retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenili uporabo G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo, je pokazala zvišanje tveganja za GvHD, z zdravljenjem povezano smrtnostjo (TRM - treatment related mortality) in smrtnost pri uporabi G-CSF. V ločeni retrospektivni mednarodni študiji pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mielogenimi levkemijami niso opazili tveganja za GvHD, TRM in smrtnost. Metaanaliza študije alogenskih presaditev, vključno z rezultati devetih prospektivnih randomiziranih preskušanj, 8 retrospektivnih študij in 1 s primerom nadzirane študije ni pokazala učinka na tveganje za akutno GvHD, kronično GvHD ali zgodnjo z zdravljenjem povezano smrtnostjo.

Relativno tveganje (95-% IZ) za GvHD in TRM po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga					
<i>Publikacija</i>	<i>Obdobje študije</i>	<i>N</i>	<i>Akutna GvHD stopnje II-IV</i>	<i>Kronična GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna študija (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mednarodna retrospektivna študija (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analiza vključuje študije, ki zajemajo presaditev kostnega mozga v tem obdobju; nekatere študije uporabljajo GM-CSF (faktor, ki spodbuja rast granulocitno-makrofagnih kolonij)					
^b Analiza vključuje bolnike, ki jim je bil v tem obdobju presajen kostni mozeg					

Pred alogensko presaditvijo matičnih celic iz periferne krvi uporaba filgrastima za zbiranje matičnih celic pri običajnih darovalcih omogoča, da se zbere 4×10^6 CD34⁺ celic/kg telesne mase prejemnika pri večini darovalcev, ki so bili deležni dveh levkaferiz. Običajni darovalci prejmejo odmerek 10 µg/kg/dan, ki se jim odmerja po subkutani poti 4 ali 5 dni zapored.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, otrocih in odraslih s hudo kongenitalno/ciklično/idiopatično nevtropenijo povzroči trajno zvišanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi ter s tem zmanjšuje okužbe in z njimi povezane zaplete.

Uporaba filgrastima pri bolnikih z okužbo HIV pomaga ohraniti število nevtrofilcev ter tako omogoča predvideno odmerjanje antivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih zdravil. Ni dokazov, da bi pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so prejeli filgrastim, prišlo do hitrejšega razmnoževanja virusa HIV.

Tako kot pri drugih hematopoetičnih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF pokazali, da *in vitro* spodbuja človeške endotelijske celice.

Učinkovitost in varnost Filgrastim ratiopharma sta bili ocenjeni v randomiziranih in nadzorovanih študijah faze III pri bolnikih z rakom dojk, rakom na pljučih in Ne-Hodkinovim limfomom. Med zdravilom Filgrastim ratiopharm in referenčnim zdravilom ni bilo očitne razlike v zvezi s trajanjem hude nevtropenije in nastanka febrilne nevtropenije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Randomizirane, enojno slepe navzkrižne študije z enkratnim odmerkom pri 196 zdravih prostovoljcih so pokazale, da je farmakokinetičen profil zdravila Filgrastim ratiopharm primerljiv s profilom referenčnega zdravila po subkutanem in intravenskem apliciranju.

Očistek filgrastima kaže, da sledi farmakokinetiki prvega reda tako pri subkutanem kot pri intravenskem apliciranju. Razpolovni eliminacijski čas odstranjevanja filgrastima iz telesa znaša približno 3,5 ur; očistek znaša približno 0,6 ml/min/kg. Po neprekinjenem infundiranju filgrastima, ki je pri bolnikih, ki okrevajo po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajalo do 28 dni, ni bilo nobenih dokazov kopičenja zdravila v telesu in primerljivih razpolovnih eliminacijskih časov. Med odmerkom in koncentracijo filgrastima v serumu obstaja pozitivna linearna povezava, ne glede na to, ali je bolnik zdravilo prejemal po intravenski ali subkutani poti. Po subkutanem aplikaciji priporočenih odmerkov je bila koncentracija seruma naslednjih 8 do 16 ur višja od 10 ng/ml. Volumen porazdelitve v krvi znaša približno 150 ml/kg.

Pri bolnikih z rakom sta bila farmakokinetična profila zdravila Filgrastim ratiopharm in referenčnega zdravila primerljiva po enkratnem in ponavljajočem odmerku, ki so ga bolniki prejeli po subkutani poti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatki, ki niso pridobljeni v okviru kliničnih raziskav in ki temeljijo na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in lokalne tolerance, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinični podatki iz konvencionalnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so razkrili pričakovane farmakološke učinke, ki so zajemali zvišanje števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstrapedularno hematopoezo in povečanje vranice.

Pri podganjih samcih in samicah in pri brejih podganah niso opazili učinkov na plodnost. Klinične študije na podganah in kuncih ne nudijo nobenega dokaza za to, da bi bil filgrastim rakotvoren. Pri kuncih so opazili povečano število primerov izgube zarodka; o deformacijah plodu ne poročajo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ocetna kislina, koncentrirana; ledocet
Natrijev hidroksid
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Filgrastim ratiopharm ne smemo mešati z raztopino natrijevega klorida.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Če ni razredčeno v skladu z navodili v poglavju 6.6, se razredčen filgrastim lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po redčenju: razredčena raztopina za infundiranje ostane kemično in fizikalno stabilna še 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8 °C. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati

dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 in 8 °C, razen če postopek redčenja ni potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Pogoji hranjenja razredčenih zdravil so opisani v poglavju 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga stekla tipa I s trajno pritrjeno nerjavečo jekleno iglo.

Pakiranja po 1, 5 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,8 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje ali skupno pakiranje z 10 (2 pakiranj po 5) napolnjenimi injekcijskimi brizgami z 0,5 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Če je potrebno, lahko zdravilo Filgrastim ratiopharm razredčite v glukozi 50 mg/ml (5%) raztopini za infundiranje.

Zdravila nikoli ne smete razredčiti v tolikšni meri, da bi koncentracija padla pod $0,2 \times 10^6$ i.e. (2 µg).

Pred uporabo morate raztopino vizualno pregledati. Uporabite lahko samo bistre raztopine brez delcev.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo filgrastim v koncentraciji, ki je nižja od $1,5 \times 10^6$ i.e. (15 µg) na ml, morate končni koncentraciji 2 mg/ml dodati še raztopino humanega albumina (»human serum albumin« - HSA).

Primer: V injekciji s končnim volumnom 20 ml, morate k celotnemu odmerku filgrastima z manj kot 30×10^6 i.e. (300 µg) dodati 0,2 ml 20% raztopine humanega albumina.

Če je razredčeno v glukozi 50 mg/ml (5%) raztopini za infundiranje, je zdravilo Filgrastim ratiopharm kompatibilno s steklom in vrsto plastičnih snovi, med katerimi so PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena in polietilena) in polipropilen.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm ne vsebuje konzervansov. Ker obstaja tveganje mikrobne kontaminacije so z zdravilom ratiofrastim napolnjene brizge namenjene izključno enkratni uporabi.

Če je zdravilo Filgrastim ratiopharm pomotoma izpostavljeno temperaturam pod lediščem, to ne škoduje njegovi stabilnosti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/08/449/005

EU/1/08/449/006

EU/1/08/449/007

EU/1/08/449/008

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 15. september 2008.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobni podatki o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Merckle Biotech GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Nemčija

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNOSTNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora poskrbeti za vzpostavitev sistema farmakovigilance, kot je opisan v različici 2.1 in predstavljen v modulu 1.8.1 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki mora biti v veljavi tako preden gre zdravilo na trg kot tudi takrat, ko je zdravilo že na trgu.

Načrt za upravljanje s tveganji

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se zaveže, da bo izvedel raziskave in dodatne dejavnosti s področja farmakovigilance, kot je podrobno opisano v Načrtu farmakovigilance in dogovorjeno v 5. različici Načrta za upravljanje s tveganji, predstavljenega v modulu 1.8.2. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Prav tako se zaveže, da bo poskrbel za nadaljnje posodobitve Načrta za upravljanje s tveganji, ko bo pridobil soglasje Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

Glede na Smernico CHMP o sistemih za upravljanje s tveganji za zdravila v humani medicini, je potrebno posodobljen Načrt za upravljanje s tveganji oddati istočasno kot periodično poročilo o varnosti zdravila (PSUR).

Posodobljen načrt za upravljanje s tveganji je potrebno predložiti tudi

- ko so na voljo nove informacije, ki bi lahko vplivale na trenutna določila o varnosti, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganj

- v 60-ih dneh od pomembnega (farmakovigilanca ali zmanjšanje tveganja) dogodka
- na zahtevo organizacije EMEA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Filgrastim ratiopharm 30 000 k.i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

Filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (300 mikrogramov) filgrastima v 0,5 ml (60 000 k.i.e./ml, 600 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje ali infundiranje.

1 napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml

5 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,5 ml

10 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za intravensko in subkutano uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisan odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

Po redčenju je zdravilo uporabno še 24 ur.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/449/001 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/08/449/002 5 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/08/449/004 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Filgrastim ratiopharm 30 000 k.i.e./0,5 ml

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Filgrastim ratiopharm 48 000 k.i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

Filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN (S)

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (480 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,8 ml (60 000 k.i.e./ml, 600 mikrogramov /ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 0,8 ml

5 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,8 ml

10 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,8 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za intravensko in subkutano uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisani odmerki

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

Po redčenju je zdravilo uporabno še 24 ur.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/449/005 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/08/449/006 5 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/08/449/008 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Filgrastim ratiopharm 48 000 k.i.e./0,8 ml

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Nalepka na zunanji ovojnini skupnih pakiranj, ovitih v prozorno folijo - vključno s podatki »Blue Box«

1. IME ZDRAVILA

Filgrastim ratiopharm 30 000 k.i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

Filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (300 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,5 ml (60 000 k.i.e./ml, 600 mikrogramov /ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

10 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,5 ml

Skupno pakiranje po 2 pakiranj, od katerih vsako vsebuje 5 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POTA UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za subkutano in intravensko uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisani odmere

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

Po redčenju je zdravilo uporabno še 24 ur.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/449/003 2 x 5 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Nalepka na zunanji ovojnini skupnih pakiranj, ovitih v prozorno folijo - vključno s podatki »Blue Box«

1. IME ZDRAVILA

Filgrastim ratiopharm 48 000 k.i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

Filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (480 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,8 ml (60 000 k.i.e./ml, 600 mikrogramov /ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana ledocet, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

10 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,8 ml

Skupno pakiranje po 2 pakiranj, od katerih vsako vsebuje 5 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za subkutano in intravensko uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisani odmerek

6. POSEBNA OPOZORILA O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

Po redčenju je zdravilo uporabno še 24 ur.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/449/007 2 x 5 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNI OVOJNINI

Skupno pakiranje – brez podatkov »Blue Box«

1. IME ZDRAVILA

Filgrastim ratiopharm 30 000 k.i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

Filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (300 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,5 ml (60 000 k.i.e./ml, 600 mikrogramov /ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

5 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,5 ml

Skupno pakiranje po 2 pakiranjih, od katerih vsako vsebuje 5 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za subkutano in intravensko uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisani odmerki

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

Po redčenju je zdravilo uporabno še 24 ur.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/449/003 2 x 5 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Filgrastim ratiopharm 30 000 k.i.e./0.5 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNI OVOJNINI

Skupno pakiranje – brez podatkov »Blue Box«

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Filgrastim ratiopharm 48 000 k.i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

Filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (480 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,8 ml (60 000 k.i.e./ml, 600 mikrogramov /ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

5 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,8 ml

Skupno pakiranje po 2 pakiranjih, od katerih vsako vsebuje 5 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POTA UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za subkutano in intravensko uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisani odmerki

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

Po redčenju je zdravilo uporabno še 24 ur.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/449/007 2 x 5 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Filgrastim ratiopharm 48 000 k.i.e./0,8 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Filgrastim ratiopharm 30 000 k.i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

Filgrastim

Subkutana uporaba

Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Filgrastim ratiopharm 48 000 k.i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

Filgrastim

Subkutana uporaba

Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO: PODATKI ZA UPORABNIKA

Filgrastim ratiopharm 30 000 k.i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje
Filgrastim ratiopharm 48 000 k.i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

filgrastim

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Filgrastim ratiopharm in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Filgrastim ratiopharm
3. Kako uporabljati zdravilo Filgrastim ratiopharm
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Filgrastim ratiopharm
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO Filgrastim ratiopharm IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Kaj je zdravilo Filgrastim ratiopharm

Filgrastim ratiopharm vsebuje zdravilno učinkovino filgrastim. Filgrastim je beljakovina, ki jo izdelujejo s pomočjo biotehnologije v bakterijah, ki se imenujejo *Escherichia coli*. Spada v skupino beljakovin, imenovanih citokini, in je zelo podobna naravnim beljakovinom (faktor, ki spodbuja razvoj granulocitov [G-CSF]), ki jih izdeluje vaše lastno telo. Filgrastim spodbuja kostni mozeg (tkivo, kjer nastajajo krvničke), da proizvaja več krvničk, še posebej določene vrste belih krvničk. Bele krvničke so pomembne, saj vašemu telesu pomagajo, da se bori proti okužbam.

Za kaj se uporablja zdravilo Filgrastim ratiopharm

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Filgrastim ratiopharm zato, da bi vaše telo lahko proizvajalo več belih krvničk. Prav tako vam bo zdravnik razložil, zakaj se zdravite z zdravilom Filgrastim ratiopharm. Zdravilo Filgrastim ratiopharm pomaga pri več različnih stanjih, med katere spadajo:

- kemoterapija
- presaditev kostnega mozga
- huda kronična nevtropenija
- nevtropenija pri bolnikih, okuženih s HIV
- zbiranje matičnih celic iz periferne krvi

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO Filgrastim ratiopharm

Ne uporabljajte zdravila Filgrastim ratiopharm

- če ste alergični (preobčutljivi) na filgrastim ali katerikoli sestavino zdravila Filgrastim ratiopharm.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Filgrastim ratiopharm

- če začnete kašljati, se vam zviša telesna temperatura in se začnejo težave z dihanjem. Lahko gre za posledico bolezni pljuč (glejte poglavje »4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI«).
- če imate srpasto anemijo ali

- če začitute bolečino levo zgoraj v trebuhu ali v predelu leve lopatice. Lahko gre za posledico obolenja vranice (glejte poglavje »4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI«).

Med zdravljenjem z zdravilom Filgrastim ratiopharm vam bodo morali redno pregledovati kri, zato da naredijo analizo števila nevtrofilcev in drugih belih krvničk v vaši krvi. S pomočjo teh izidov bo vaš zdravnik vedel, kako dobro napreduje zdravljenje, prav tako pa se na podlagi teh podatkov odločil, ali je nadaljevanje zdravljenja potrebno ali ne.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Zdravila Filgrastim ratiopharm pri nosečnicah niso preizkusili. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če ste noseči; mislite, da bi utegnili biti noseči; ali načrtujete zanositev, saj se v tem primeru zdravnik lahko odloči, da ne smete jemati tega zdravila.

Ni znano ali se filgrastim izloča v materino mleko. Če dojite, se zato vaš zdravnik lahko odloči, da ne smete jemati tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se počutite utrujeni, ne vozite in ne uporabljajte nobenega orodja ali strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Filgrastim ratiopharm

To zdravilo vsebuje sorbitol (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da nekaterih sladkorjev ne prenašate, se pred uporabo zdravila posvetujte z vašim zdravnikom.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO Filgrastim ratiopharm

Pri uporabi zdravila Filgrastim ratiopharm natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajen odmerek je...

Količina zdravila Filgrastim ratiopharm, ki jo potrebujete, je odvisna od stanja, zaradi katerega morate jemati zdravilo, in od vaše telesne mase. Vaš zdravnik vam bo povedal, kdaj morate prenehati jemati zdravilo Filgrastim ratiopharm. Povsem običajno je, da zdravljenje z zdravilom Filgrastim ratiopharm poteka v večih ciklih.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm in kemoterapija

Običajni odmerek na kilogram telesne mase je 0,5 milijonov mednarodnih enot (i.e.) dnevno. Npr., če tehtate 60 kg, bo vaš dnevni odmerek znašal 30 milijonov mednarodnih enot (i.e.). Zdravljenje bo običajno trajalo okoli 14 dni. Pri nekaterih vrstah obolenj pa je potrebno tudi daljše zdravljenje, ki lahko traja do enega meseca.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm in presaditev kostnega mozga

Običajni odmerek na kilogram telesne mase je 1 milijon mednarodnih enot (i.e.) dnevno. Npr., če tehtate 60 kg, bo vaš dnevni odmerek znašal 60 milijonov mednarodnih enot (i.e.). Običajno boste prvi odmerek zdravila Filgrastim ratiopharm prejeli šele 24 ur po kemoterapiji, v primeru presaditve kostnega mozga pa boste zdravilo prejeli v roku 24-ih ur. Zato da bi ugotovil, kako dobro deluje zdravljenje in kakšen odmerek je najbolj primeren za vas, bo vaš zdravnik vsak dan analiziral vašo kri. Ko bodo bele krvničke v vaši krvi dosegle določeno število, boste z zdravljenjem prenehali.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm in huda kronična nevtropenija

Običajni odmerek na kilogram telesne mase je od 0,5 do 1,2 milijona mednarodnih enot (i.e.) dnevno, bodisi v enkratnem ali večkratnih odmerkih. Zato da bi ugotovil, kako dobro deluje zdravljenje in

kakšen odmerek je najbolj primeren za vas, bo vaš zdravnik vsak dan analiziral vašo kri. Pri nevtropeniji je potrebno dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Filgrastim ratiopharm.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm in nevtropenija pri bolnikih, okuženih s HIV

Običajni odmerek na kilogram telesne mase je od 0,1 do 0,4 milijona mednarodnih enot (i.e.) dnevno. Zdravnik vam bo redno analiziral kri, zato da ugotovi, kako dobro deluje zdravljenje. Ko se število belih krvničk v vaši krvi povrne na običajno raven, je pogostost odmerjanja zdravila mogoče zmanjšati na manj kot enkrat dnevno. Vaš zdravnik bo še naprej analiziral vašo kri ter vam priporočil najprimernejši odmerek. Zato da bi število belih krvničk v vaši krvi ostalo na običajni ravni, bo morda potrebno dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Filgrastim ratiopharm.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm in zbiranje matičnih celic iz periferne krvi

Če darujete izvirne celice zase, potem je običajni odmerek na kilogram telesne mase 0,5 milijonov mednarodnih enot (i.e.) dnevno. Zdravljenje z zdravilom Filgrastim ratiopharm bo trajalo do dveh tednov, le v izjemnih primerih bo trajalo dlje. Vaš zdravnik bo spremljal vašo kri, zato da določi najprimernejši čas za zbiranje izvornih celic.

Če darujete izvirne celice za drugo osebo, potem je običajni odmerek na kilogram telesne mase 1 milijon mednarodnih enot (MIU) dnevno. Zdravljenje z zdravilom Filgrastim ratiopharm bo trajalo 4 do 5 dni.

Način odmerjanja

To zdravilo se daje z injekcijo, bodisi z intravensko infuzijo (kapalna) ali v tkivo tik pod kožo. Temu se reče subkutano injiciranje. Če to zdravilo prejemate s subkutanim injiciranjem, vam lahko vaš zdravnik predlaga, da se sami naučite dajati injekcije. O tem vas bosta poučila vaš zdravnik ali medicinska sestra. Brez napotkov zdravnika ali sestre si ne poskušajte zdravila odmeriti sami. Nekateri napotki, ki jih boste pri tem potrebovali, so na koncu teh navodil, vendar pravilno zdravljenje vaše bolezni zahteva tesno in stalno sodelovanje z vašim zdravnikom.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Filgrastim ratiopharm, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Filgrastim ratiopharm, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Filgrastim ratiopharm

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Filgrastim ratiopharm

Preden prenehate uporabljati zdravilo Filgrastim ratiopharm se pogovorite z vašim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Filgrastim ratiopharm neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki si opredeljeni po pogostosti:

Zelo pogosti:	več kot 1 bolnik od 10 bolnikov
Pogosti:	1 do 10 bolnikov od 100 bolnikov
Občasni:	1 do 10 bolnikov od 1.000 bolnikov
Redki:	1 do 10 bolnikov od 10.000 bolnikov
Zelo redki:	manj kot 1 bolnik od 10.000 bolnikov
Nepoznani:	iz razpoložljivih podatkov pogostosti ni mogoče oceniti.

Poročali so tudi o alergijskih reakcijah na filgrastim, vključno z izpuščajem na koži, dvignjenimi in srbečimi predeli kože in anafilaksijo (oslabelost, padec krvnega tlaka, težave z dihanjem in otekanje obraza). Če menite, da se je pri vas pojavila takšna reakcija, prenehajte z odmerjanjem zdravila Filgrastim ratiopharm in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Poročali so tudi o redkih primerih zvečanja vranice in rupturah (pretrganje) vranice, ki pa so bile pri nekaterih posameznikih usodne.

Če začutite **bolečino levo zgoraj v trebuhu ali v predelu levega ramena, takoj poiščite zdravniško pomoč**, saj lahko te bolečine nakazujejo težave z vranico.

Prav tako je pomembno, da pokličete svojega zdravnika, če sumite, da imate okužbo. Okužbe se kažejo na različne načine. Bodite pozorni na telesno temperaturo 37,8 °C ali več, mrzlico ali druge znake okužbe, kot so izpuščaji, vneto grlo, diareja, bolečine v ušesu, težave ali bolečine pri dihanju ali druge težave kot npr. kašljanje, sopihanje. Ti simptomi so lahko znaki resnih neželenih učinkov obolenja pljuč, kot sta pljučnica in sindrom dihalne stiske pri odraslih, ki sta lahko usodna. Če imate zvišano telesno temperaturo ali katerega koli izmed teh simptomov, nemudoma pokličite svojega zdravnika in pojdite naravnost v bolnišnico.

Če imate srpasto anemijo, morate to, pred pričetkom jemanja zdravila Filgrastim ratiopharm, obvezno povedati svojemu zdravniku. Pri nekaterih bolnikih s srpasto anemijo, ki so prejeli filgrastim, je prišlo do srpastocelične krize.

Zelo pogost neželeni učinek zdravljenja s filgrastimom je bolečina v mišicah in kosteh. O tem, katero zdravilo lahko vzamete za odpravo teh bolečin, se posvetujte z vašim zdravnikom.

Lahko se pojavijo še naslednji neželeni učinki:

- zmanjšanje števila rdečih krvničk, zaradi česar postane vaša koža bleda, vi pa ste oslabei in zadihani; zmanjšanje števila trombocitov, zaradi česar ste bolj izpostavljeni krvavitvam in modricam; zvišanje števila belih krvničk
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (pogostnost neznana)
- zvišane vrednosti nekaterih encimov v jetrih in krvi; visoka koncentracija sečne kisline v krvi; nizka koncentracija glukoze v krvi
- glavobol
- prehodni nizek krvni tlak; žilne bolezni (zaradi katerih so vaše okončine lahko boleče, pordele in otekle)
- krvavitev iz nosu, kašelj, vneto grlo
- kašelj, zvišana telesna temperatura in težave z dihanjem ali izkašljevanje krvi (pogostnost neznana)
- občutek slabosti, bruhanje, zaprtje, diareja, izguba apetita, vnetje sluznice (boleče vnetje in razjeda sluznice, ki obdaja prebavni trakt)
- bolečine ali težave pri uriniranju (zelo redko); kri v urinu; beljakovine v urinu
- povečana jetra
- vnetje krvnih žil, ki ga običajno spremlja izpuščaji na koži (zelo redko); pojav temno vijoličnih, dvignjenih in bolečih ran na okončinah (včasih tudi na obrazu in vratu) s povišano telesno temperaturo (Sweetov sindrom; zelo redko); izpadanje las; bolečina na mestu vboda; izpuščaji
- bolečine v sklepih; bolečina v prsih; poslabšanje revmatičnega stanja; izguba kalcija v kosteh; bolečina in oteklost sklepov, podobna protinu (pogostnost neznana)
- utrujenost, splošna oslabelost, nespecifična bolečina

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA Filgrastim ratiopharm

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Zdravila Filgrastim ratiopharm ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake 'uporabno do'. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne uporabite zdravila Filgrastim ratiopharm, če opazite, da je motno ali da so v njem delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Filgrastim ratiopharm

- Zdravilna učinkovina je filgrastim. 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 60 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (600 mikrogramov) zdravila filgrastim.
Filgrastim ratiopharm 30 000 k.i.e./0,5 ml: ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (300 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,5 ml raztopine.
Filgrastim ratiopharm 48 000 k.i.e./0,8 ml: ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (480 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine so: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije.
Podrobne podatke o sorbitolu (vrsta sladkorja) boste našli v poglavju 2 pod "Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila ratiograstim".

Izgled zdravila Filgrastim ratiopharm in vsebina pakiranja

Zdravilo Filgrastim ratiopharm je raztopina za injiciranje ali infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi. Zdravilo Filgrastim ratiopharm je bistra in brezbarvna raztopina. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml ali 0,8 ml raztopine.

Zdravilo Filgrastim ratiopharm je mogoče dobiti v pakiranjih po 1, 5 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg ali v obliki skupnih pakiranj po 10 (2 pakiranj po 5) napolnjenih injekcijskih brizg. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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**Magyarország**

ratiopharm Hungária Kft.
Tel: +36 1 273 2730

Malta

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

Nederland

ratiopharm Nederland bv
Tel: +31 75 653 00 00

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ratiopharm GmbH, Germania
Tel: +49 731 402 02

Slovenija

ratiopharm GmbH, Nemčija
Tel: +49 731 402 02

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

ratiopharm AB
Tel: +46 42 37 0740

United Kingdom

ratiopharm UK Ltd
Tel: +44 239 238 6330

Navodilo je bilo odobreno

NAVODILA ZA SAMOINJICIRANJE

To poglavje vsebuje podatke o tem, kako si sami injicirate zdravilo Filgrastim ratiopharm. Pomembno je, da si injekcije ne poskušate dati sami, če vas nista zdravnik ali medicinska sestra tega posebej naučila. Prav tako je pomembno, da uporabljeno injekcijsko brizgo odložite v vsebnik, odporen na vbode. Če ste negotovi glede samoinjiciranja ali če imate kakšna vprašanja, se za pomoč obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Kako si sami vbrizgate zdravilo Filgrastim ratiopharm?

Injekcijo si boste morali dati v tkivo tik pod kožo. Temu pravimo subkutano injiciranje. Injekcije si boste morali vsak dan dajati približno ob istem času.

Oprema, ki jo boste potrebovali

Za subkutano samoinjiciranje boste potrebovali:

- napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Filgrastim ratiopharm,
- alkoholne krpice ali podobno,
- vsebnik, odporen na vbode (plastičen vsebnik, ki ga dobite v bolnišnici ali lekarni), tako da boste lahko varno odlagali uporabljene brizge.

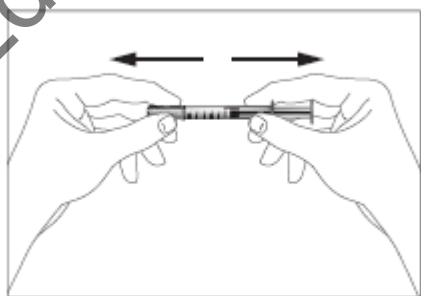
Kaj moram narediti, preden si dam subkutano injekcijo zdravila Filgrastim ratiopharm?

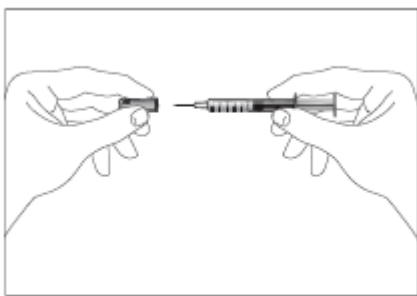
1. Potrudite se, da si boste zdravilo vbrizgali vsak dan ob približno enakem času.
2. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Filgrastim ratiopharm iz hladilnika.
3. Preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila na nalepki napolnjene injekcijske brizge (Uporabno do:). Ne uporabite ga, če je zadnji dan navedenega meseca že potekel.
4. Preverite videz raztopine Filgrastim ratiopharma. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna. Če so v njej delci, je ne smete uporabiti.
5. Da bo injiciranje manj neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo stati 30 minut zunaj hladilnika. Zdravila Filgrastim ratiopharm **ne smete** segrevati na kak drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
6. **Ne snemajte** pokrovčka z injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
7. **Temeljito si umijte roke.**
8. Poiščite si udoben, dobro osvetljen prostor in si pripravite vse, kar boste potrebovali, tako da bo pri roki (z zdravilom Filgrastim ratiopharm napolnjeno injekcijsko brizgo, alkoholne krpice in vsebnik, odporen na vbode).

Kako si pripravim z zdravilom Filgrastim ratiopharm napolnjeno injekcijo?

Pred injiciranjem zdravila Filgrastim ratiopharm morate narediti naslednje:

1. Primate telo injekcijske brizge ter nežno in brez sukanja potegnite pokrovček z igle. Potegnite ga naravnost dol, kot prikazujeta sliki 1 in 2. Ne dotaknite se igle in ne pritiskajte na bat.





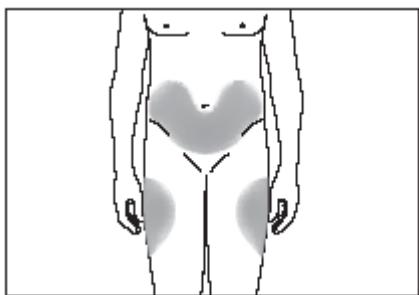
2

2. V napolnjeni injekcijski brizgi lahko opazite majhen zračni mehurček. Če so v raztopini mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se dvignejo na vrh brizge. Brizgo držite v pokončnem položaju, potisnite bat navzgor, tako da iz brizge iztisnete zračne mehurčke.
3. Na telesu brizge je zarisano merilo. Bat potisnite navzgor do številke (ml), ki se sklada z odmerkom zdravila Filgrastim ratiopharm, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik.
4. Še enkrat preverite, če je v brizgi ustrezen odmerek zdravila Filgrastim ratiopharm.
5. Zdaj lahko napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite.

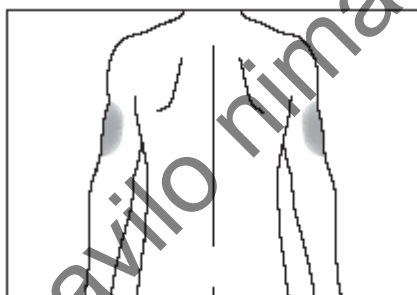
Kam naj si dam injekcijo?

Najprimernejši mesti za samoinjiciranje sta:

- zgornji del stegen; in
- trebuh, razen predela okrog popka (glejte sliko 3).



3



4

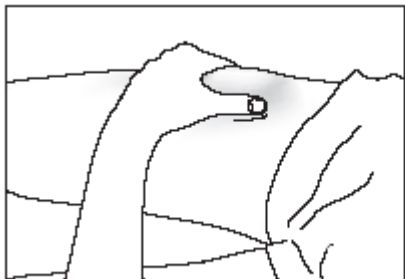
Če vam daje injekcijo kdo drug, vam jo lahko da tudi v zadnji del nadlakti (glejte sliko 4).

Mesto vboda spreminjajte pri vsakem injiciranju in se tako izognite vnetju.

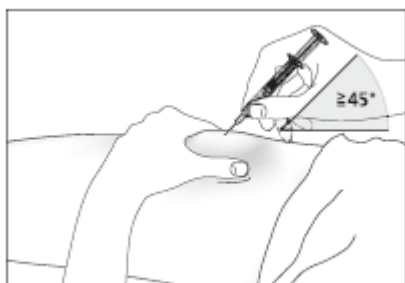
Kako naj si dam injekcijo?

1. Razkužite si kožo z alkoholno krpico in primite kožo s palcem in kazalcem, ne da bi jo stiskali (glejte sliko 5).
2. Potisnite iglo do konca v kožo, kot vam je pokazal zdravnik ali medicinska sestra (glejte sliko 6).
3. Nekoliko izvlecite bat, da se prepričate, da niste prebodli krvne žile. Če v injekcijski brizgi opazite kri, iglo izvlecite in jo zabodite na drugem mestu.

4. Tekočino injicirajte počasi in enakomerno; pri tem ves čas s palcem in kazalcem držite kožno gubo.
5. Zdravilo si injicirajte v tolikšnem odmerku, kot vam ga je predpisal zdravnik.
6. Ko tekočino injicirate, izvlecite iglo in spustite kožo.
7. Vsako injekcijsko iglo uporabite samo za eno injiciranje. Zdravila Filgrastim ratiopharm, ki morebiti ostane v injekcijski brizgi, ne smete več uporabiti.



5



6

Ne pozabite

Če imate kakršnekoli težave, naj vas ne bo strah poprositi svojega zdravnika ali medicinske sestre za pomoč in nasvet.

Odlaganje rabljenih injekcijskih brizg

- Ne nameščajte pokrovčka nazaj na uporabljene igle.
- Uporabljene brizge odložite v vsebnik, odporen na vbode; vsebnik hranite izven dosega otrok.
- Poln vsebnik ohranite v skladu z navodili, ki ste jih dobili pri vašem zdravniku ali farmacevtu.
- Uporabljenih brizg nikoli ne odložite v koš, ki ga uporabljate za odlaganje ostalih gospodinjskih odpadkov.

SPODNJI PODATKI SO NAMENJENI IZKLJUČNO STROKOVNIM ZDRAVSTVENIM DELAVCEM

Zdravilo Filgrastim ratiopharm ne vsebuje konzervansov. Ker obstaja tveganje mikrobne kontaminacije so z zdravilom Filgrastim ratiopharm napolnjene brizge namenjene izključno enkratni uporabi.

Če je zdravilo Filgrastim ratiopharm pomotoma izpostavljeno temperaturam pod lediščem, to ne škoduje njegovi stabilnosti.

Zdravila Filgrastim ratiopharm ne smemo mešati z raztopino natrijevega klorida. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj. Če ni razredčen v skladu s spodnjimi navodili, se razredčen filgrastim lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Če je potrebno, lahko zdravilo Filgrastim ratiopharm razredčite v glukozi 50 mg/ml (5%) raztopini za infundiranje. Zdravila nikoli ne smete razredčiti v tolikšni meri, da bi končna koncentracija padla pod

0,2 x 10⁶ i.e. (2 µg). Pred uporabo morate raztopino vizualno pregledati. Uporabite lahko samo bistro raztopine brez delcev. Pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim v koncentraciji, ki je nižja od 1,5 x 10⁶ i.e. (15 µg) na ml, morate končni koncentraciji 2 mg/ml dodati še raztopino humanega albumina. Primer: v injekciji s končnim volumnom 20 ml morate k celotnemu odmerku filgrastima z manj kot 30 x 10⁶ i.e. (300 µg) dodati 0,2 ml 20% raztopine humanega albumina. Če je razredčeno v glukozi 50 mg/ml (5%) raztopini za infundiranje, je zdravilo Filgrastim ratiopharm kompatibilno s steklom in vrsto plastičnih snovi, med katerimi so PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena in polietilena) in polipropilen.

Po redčenju: razredčena raztopina za infundiranje ostane kemično in fizikalno stabilna še 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8 °C. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 in 8 °C, razen če postopek redčenja ni potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet