

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filgrastim HEXAL 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 600 mikrogramom [µg]) filgrastymu\*.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j. (co odpowiada 300 µg) filgrastymu w 0,5 ml.

\* rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), wytwarzany przez *E. coli* techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce (do wstrzykiwań lub infuzji)

Przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.

## 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

- Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).
- U dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.
- Leczenie przewlekłej neutropenii (ANC  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny.

Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

### Dawkowanie

#### Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę). Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od zakończenia chemioterapii cytotoksycznej.

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

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

*Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku*

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę).

Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po cytotoksycznej chemioterapii i co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

*Dostosowanie dawki:* Po ustąpieniu nadiru neutrofilów dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów według następującego schematu:

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

### Mobilizacja PBPC

*Pacjenci poddawani leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC*

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w dniu 5. i 6. są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę), podawana codziennie począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC zwiększy się z < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l do > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej

chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

#### *Zdrowi dawcy przed alogenicznym przeszczepem PBPC*

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

#### Ciężka przewlekła neutropenia (ang. *severe chronic neutropenia* SCN)

##### *Neutropenia wrodzona*

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

##### *Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna*

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

##### *Dostosowanie dawki*

Filgrastym należy podawać codziennie, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż  $1,5 \times 10^9/l$ . Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie leku.

Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można zwiększyć dwukrotnie lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak aby przeciętna liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy  $1,5 \times 10^9/l$  a  $10 \times 10^9/l$ . U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki  $\leq 2,4$  mln j./kg mc./dobę (24 µg/kg mc./dobę). Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 µg/kg mc./dobę) u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

#### Zakażenie wirusem HIV

##### *Odwrócenie neutropenii*

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

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

##### *Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów*

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

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek/wątroby*

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

### *Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym*

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów ocenianych w badaniu dotyczącym SCN było w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna dla tej grupy wiekowej, która obejmowała większość pacjentów z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

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

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Badania kliniczne z filgrastymem obejmowały niewielką liczbę pacjentów w podeszłym wieku. Nie przeprowadzono jednak specjalnych badań dotyczących tej grupy pacjentów i dlatego nie jest możliwe podanie specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania.

## Sposób podawania

### *Chemioterapia lekami cytotoksycznymi*

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub po rozcieńczeniu roztworem glukozy 5% w postaci infuzji dożylniej codziennie przez 30 minut (patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylnie może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podawaną podskórną dawkę 23 mln j./ m<sup>2</sup> pc./dobę (230 µg/ m<sup>2</sup> pc./dobę) (4,0-8,4 µg/kg mc./dobę).

### *Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku*

Filgrastym jest podawany jako krótkotrwała infuzja dożylna przez 30 minut lub jako ciągła infuzja podskórna lub dożylna przez 24 godziny. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy 5% (patrz punkt 6.6).

### *Mobilizacja PBPC*

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC zalecana dawka filgrastymu może być również podawana jako 24-godzinna ciągła infuzja podskórna lub w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę przez 5-7 kolejnych dni. W przypadku infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy 5% (patrz punkt 6.6).

### *SCN/Zakażenie wirusem HIV*

Wstrzyknięcie podskórne.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Specjalne ostrzeżenia

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

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinię się białaczka lub wykazują oznaki rozwoju białaczki.

##### Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

###### *Wzrost komórek nowotworowych*

G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działanie obserwuje się w warunkach *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

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

Wobec ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML), podawanie filgrastymu wymaga zachowania ostrożności.

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

###### *Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi*

Po podaniu filgrastymu niezbyt często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne. Osoby zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

###### *Leukocytoza*

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

###### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

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

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

#### *Inne specjalne środki ostrożności*

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

U pacjentów, którzy otrzymują chemioterapię w dużych dawkach przed zabiegiem przeszczepienia, zgłaszano sporadycznie zaburzenia naczyniowe, w tym chorobę zarostowo-zakrzepową żył i zaburzenia objętości płynów.

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

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym występowaniem patologicznych wyników obrazowania kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretacji wyników obrazowania kości.

#### Mobilizacja PBPC

Brak prospektywnych randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią mielosupresyjną) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zmienności między poszczególnymi pacjentami oraz między laboratoryjnymi metodami oznaczania komórek CD34<sup>+</sup> oznacza, że bezpośrednie porównanie poszczególnych badań jest trudne. Z tego powodu trudno zalecać optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważać w kontekście ogólnych celów leczenia dla poszczególnych pacjentów.

#### *Wcześniejsze leczenie preparatami cytotoksycznymi*

Pacjenci, którzy przed podaniem filgrastymu w celu mobilizacji komórek PBPC przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji tych komórek krwi, pozwalającej na uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ( $\geq 2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu co pacjenci leczenia mniej intensywnie.

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

#### *Ocena liczby komórek progenitorowych*

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

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

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

#### *Zdrowi dawcy przed alogenicznym przeszczepem PBPC*

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

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

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

U pacjentów otrzymujących filgrastym bardzo często zgłaszano małopłytkowość. Z tego powodu należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi.

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

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

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe lub u których rozpoznano zaburzenia hemostazy.

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

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

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przejściowe zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane.

Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długookresowe bezpieczeństwo stosowania leku.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne. Dlatego należy starannie kontrolować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części barku.

U zdrowych dawców często zgłaszano duszność, a inne działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach i hipoksja) zgłaszano niezbyt często. W przypadku



podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz zapewnić odpowiednią opiekę lekarską.

#### *Biorcy alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych filgrastymem*

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

### SCN

#### *Morfologia krwi*

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

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

#### *Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny*

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

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (ang. *Myelodysplastic syndrome*, MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

#### *Inne szczególne środki ostrożności*

Należy wykluczyć takie przyczyny przejściowej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Po podaniu filgrastymu bardzo często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i często zgłaszano przypadki pęknięcia śledziony. Osoby zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

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

Krwiomocz był częsty, a białkomocz występował u niewielkiej liczby pacjentów. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

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

### Zakażenie wirusem HIV

Po podaniu filgrastymu często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony. Osoby otrzymujące filgrastym i zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy z tego powodu zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

### *Morfologia krwi*

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

### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych*

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych terapią lekami mielosupresyjnymi. Z uwagi na możliwość otrzymania większej dawki lub liczby tych preparatów podczas leczenia filgrastymem, pacjenci mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

### *Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję*

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

### Inne szczególne środki ostrożności

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) zgłaszano przypadki działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.8). Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi wskazującymi na nacieki w płucach i pogorszeniem czynności płuc, mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrych zaburzeń oddechowych dorosłych (ang. *Adult Respiratory Distress Syndrome*, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

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

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

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów odnotowano występowanie zespołu przesiąkania włóściczek, który charakteryzuje się niedociśnieniem tętniczym, hipoalbuminemią, obrzękami i zagęszczeniem krwi. Pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przesiąkania włóściczek należy uważnie obserwować i zapewnić im standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

#### Substancje pomocnicze

Filgrastim HEXAL zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu.

W celu poprawy identyfikacji czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSFs), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową stosowanego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia cytotoksyczna o działaniu mielosupresyjnym nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed i do 24 godzin po chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do nasilenia neutropenii.

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko. Badania na szczurach i królikach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono zwiększoną częstość występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano żadnych wad wrodzonych.

W przypadku ciąży konieczne jest rozważenie stosunku oczekiwanych korzyści z leczenia do możliwego zagrożenia związanego ze stosowaniem filgrastymu dla płodu.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym/metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie jest zalecane stosowanie filgrastymu u kobiet karmiących piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Filgrastym nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym najczęstszym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy (łagodny lub umiarkowany u 10% pacjentów i silny u 3% pacjentów).

Zgłaszano również występowanie choroby "przeszczep przeciwko gospodarzowi" (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) (patrz niżej punkt c).

Podczas mobilizacji PBPC u zdrowych dawców najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy. U dawców obserwowano leukocytozę, a po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy obserwowano u nich również małopłytkowość. Zgłaszano też występowanie powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były zakończone zgonem.

U pacjentów z SCN najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi filgrastymowi były ból kości, uogólniony ból mięśniowo-szkieletowy i powiększenie śledziony. U leczonych filgrastymem pacjentów z neutropenią wrodzoną wystąpiły zespoły mielodysplastyczne (MDS) lub białaczka (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii i u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej, po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów notowano niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) występowanie zespołu przesiąkania włóściczek, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia, patrz niżej i punkt 4.4.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zakażeniem HIV jedynymi działaniami niepożądanymi konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu były bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kości oraz ból mięśniowy.

#### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Dane w poniższych tabelach opisują działania niepożądane notowane podczas badań klinicznych i w zgłoszeniach spontanicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Oddzielnie przedstawiono dane dla pacjentów z nowotworem złośliwym, dla mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, pacjentów z SCN i pacjentów z zakażeniem HIV, odzwierciedlając różne profile działań niepożądanych w tych populacjach.

**Tabela 1. Pacjenci z nowotworem złośliwym**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ )
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Pęknięcie śledziony <sup>a</sup> Powiększenie śledziony <sup>a, e</sup> Przełom sierpowatokrwinkowy <sup>a</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość na lek <sup>a</sup>	Choroba "przeszczep przeciwko gospodarzowi" <sup>b</sup>		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we		Dna rzekoma <sup>a</sup>		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
	krwi Zmniejszenie łaknienia <sup>a</sup>				
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy <sup>a</sup>				
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Niedociśnienie tętnicze	Choroba zarostowo-zakrzepowa żył <sup>d</sup> Zaburzenia objętości płynów Zespół przeziąkania włósniczek <sup>a</sup>		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Ból jamy ustnej i gardła <sup>a</sup> Kaszel <sup>a</sup> Duszność	Krwioplucie <sup>e</sup>	Zespół ostrej niewydolności oddechowej <sup>a</sup> Niewydolność oddechowa <sup>a</sup> Obrzęk płuc <sup>a</sup> Śródmiąższowa choroba płuc <sup>a</sup> Nacieki w płucach <sup>a</sup> Krwotok płucny		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka <sup>a</sup> Wymioty <sup>a</sup> Zaparcie <sup>a</sup> Nudności <sup>a</sup>				
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>a</sup> Łysienie <sup>a</sup>		Zespół Sweeta Zapalenie naczyń krwionośnych skóry <sup>a</sup>		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>c</sup>		Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ból podczas oddawania moczu	Nieprawidłowe parametry moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie <sup>a</sup> Zmęczenie <sup>a</sup> Zapalenie błon śluzowych <sup>a</sup>	Ból w klatce piersiowej <sup>a</sup>	Ból <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> Patrz niżej

<sup>b</sup> Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów po alogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (patrz punkt c)

<sup>c</sup> Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból karku

<sup>d</sup> Przypadki obserwowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

<sup>e</sup> Przypadki obserwowano podczas badań klinicznych

**Tabela 2. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u zdrowych dawców poddawanych mobilizacji PBPC**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość <sup>a</sup> Leukocytoza <sup>a</sup>	Powiększenie śledziony <sup>a</sup>	Pęknięcie śledziony <sup>a</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia (zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi)		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy				
Zaburzenia naczyniowe			Zespół przeziąkania włóściczek <sup>a</sup>		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Krwotok płucny Krwioplucie Nacieki w płucach Hipoksja		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy*		Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów		

<sup>a</sup> Patrz niżej

\*obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

**Tabela 3. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z SCN**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie śledziony <sup>a</sup> Niedokrwistość	Pęknięcie śledziony <sup>a</sup> Małopłytkowość <sup>a</sup>			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperurykemia Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi				
Zaburzenia układu	Ból głowy				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
nerwowego					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa				
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Powiększenie wątroby Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Zapalenie naczyń krwionośnych skóry Łysienie			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy* Ból stawów	Osteoporoza			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz	Białkomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia			

<sup>a</sup>Patrz niżej

\*obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku



**Tabela 4. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z HIV**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Powiększenie śledziony <sup>a</sup>			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy*				

<sup>a</sup>Patrz niżej

\*obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Przypadki występowania zespołu przesiąkania włósniczek w związku ze stosowaniem czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Na ogół dotyczyło to pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, posocznicą, przyjmujących wielokrotnie chemioterapię lub pacjentów, u których jest wykonywana afereza (patrz punkt 4.4).

#### Pacjenci z chorobą nowotworową

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo filgrastym nie zwiększał częstości działań niepożądanych związanych z chemioterapią. Do zgłaszanych w tych badaniach klinicznych działań niepożądanych, występujących z równą częstością u pacjentów otrzymujących filgrastym/chemioterapię oraz placebo/chemioterapię, należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, jadłowstręt (zmniejszenie łaknienia), zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból gardła i krtani (ból jamy ustnej i gardła), zaparcie i ból.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie zapalenia naczyń skóry. Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Sweeta (ostra gorączkowa dermataza). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych w obrębie płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc oraz naciek w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Po podaniu filgrastymu niezbyt często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje typu nadwrażliwości, w tym anafilaksję, wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były na ogół częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 4.4). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie dny rzekomej. Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

#### Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

U zdrowych dawców i u pacjentów, u których zastosowano filgrastym, odnotowano częste, ale zwykle bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz niezbyt częste przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano działania niepożądane w obrębie płuc (krwioplucie, krwotok płucny, naciek w płucach, duszność i hipoksja) (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często obserwowano nasilenie objawów zapalenia stawów.

U 41% dawców obserwowano leukocytozę ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ), a przemijająca małopłytkowość (płytki krwi  $< 100 \times 10^9/l$ ) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy wystąpiła u 35% dawców.

#### Pacjenci z SCN

Do obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony (które w niewielu przypadkach może mieć charakter postępujący), pęknięcie śledziony oraz małopłytkowość (patrz punkt 4.4).

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

Podczas długotrwałego stosowania u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry.

#### Pacjenci z HIV

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

#### Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, co sugeruje brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym stale zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia w populacji dorosłych.

Brak wystarczających danych do dalszej oceny stosowania filgrastymu u dzieci i młodzieży.

## Inne szczególne grupy pacjentów

### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z młodszymi dorosłymi (>18 lat) pacjentami otrzymującymi chemioterapię cytotoksyczną, a doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w reakcji na leczenie między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi dorosłymi pacjentami. Brak wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zatwierdzonych wskazaniach do stosowania filgrastymu.

### Dzieci i młodzież z SCN

Zgłaszano przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią, leczonych przewlekłe filgrastymem. Ich częstość szacowana na podstawie danych z badań klinicznych to "często".

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ustalono skutków przedawkowania filgrastymu. Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj zmniejszenie liczby krążących neutrofilów o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie powrót do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Filgrastim HEXAL jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

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

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i gorączki neutropenicznej. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania gorączki neutropenicznej, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białacze szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas

trwania gorączki nie skrócił się u pacjentów przechodzących leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczep szpiku kostnego.

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

U biorców alogenicznych komórek PBPC mobilizowanych filgrastymem występuje znacząco szybsza odnowa hematologiczna, prowadząca do istotnego skrócenia czasu niewspomaganej regeneracji płytek krwi w porównaniu z biorcami alogenicznego szpiku kostnego.

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

<b>Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM Po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego</b>					
<b>Publikacja</b>	<b>Czas trwania badania</b>	<b>N</b>	<b>Ostra GvHD stopnia II-IV</b>	<b>Przewlekła GvHD</b>	<b>TRM</b>
Metaanaliza (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup>Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF

<sup>b</sup>Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie

*Zastosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC*

U zdrowych dawców dawka 1 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) podawana podskórnie przez 4-5 kolejnych dni pozwala na pobranie  $\geq 4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała biocy u większości dawców po dwóch leukaferozach.

*Zastosowanie filgrastymu u dzieci lub dorosłych z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.*

*Zastosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów, umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów, że pacjenci z zakażeniem wirusem HIV leczeni filgrastymem wykazują zwiększenie replikacji wirusa HIV.*

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* działanie stymulujące ludzkie komórki śródbłonna.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach krzyżowych z zastosowaniem dawki pojedynczej i wielokrotnej, z udziałem 204 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym profil farmakokinetyczny produktu Filgrastim HEXAL był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

### Wchłanianie

Pojedyncza dawka podskórna 0,5 mln j./kg mc. (5 µg/kg mc.) prowadziła do maksymalnego stężenia w surowicy po  $t_{max}$  wynoszącym  $4,5 \pm 0,9$  godziny (średnia  $\pm$  SD).

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg. Po podaniu podskórnym zalecanych dawek stężenie w surowicy utrzymywało się powyżej 10 ng/ml przez 8 - 16 godzin. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wielkością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego, czy lek podaje się dożylnie, czy podskórnie.

### Eliminacja

Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) filgrastymu z surowicy po podaniu podskórnym pojedynczej dawki wahał się od 2,7 godziny (1,0 mln j./kg mc., 10 µg/kg mc.) do 5,7 godziny (0,25 mln j./kg mc., 2,5 µg/kg mc.) i wydłużał się po 7 dniach podawania odpowiednio do 8,5 – 14 godzin.

Infuzja ciągła filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania w fazie eliminacji.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych nieklinicznych posiadających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt leczniczy, uzupełniających dane podane w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas glutaminowy  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Filgrastim HEXAL nie wolno rozcieńczać roztworem sodu chlorku.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i materiałach z plastiku, chyba że jest rozcieńczony roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

### 6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. Jeśli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, użytkownik odpowiada za warunki oraz czas przechowywania, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W czasie okresu ważności w celu zastosowania ambulatoryjnego produktu można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 72 godzin. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka (ze szkła typu I) z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, zawierająca 0,5 ml roztworu. Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Opakowania po 1, 3, 5 lub 10 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór należy obejrzeć przed zastosowaniem. Do użytku nadają się wyłącznie klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek.

Przypadkowe narażenie produktu leczniczego na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność filgrastymu.

Filgrastim HEXAL nie zawiera środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych strzykawki z produktem Filgrastim HEXAL przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### Rozcieńczenie przed podaniem (opcjonalnie)

W razie potrzeby produkt Filgrastim HEXAL można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Rozcieńczanie do końcowego stężenia < 0,2 mln j./ml (2 µg/ml) nie jest nigdy zalecane.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia < 1,5 mln j./ml (15 µg/ml), do roztworu należy dodać albuminę osocza ludzkiego (ang. *human serum albumin*, HSA), tak aby uzyskać jej stężenie końcowe 2 mg/ml.

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

Po rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami z plastiku, w tym z polichlorkiem winylu, poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

#### Stosowanie ampulko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Oslona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Oslona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

#### Stosowanie ampulko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

HEXAL AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Niemcy

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/496/001  
EU/1/08/496/002  
EU/1/08/496/003  
EU/1/08/496/004  
EU/1/08/496/009  
EU/1/08/496/010  
EU/1/08/496/011  
EU/1/08/496/012

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 lutego 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 listopada 2013

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

<{MM/RRRR}>

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filgrastim HEXAL 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 96 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 960 mikrogramom [ $\mu\text{g}$ ] filgrastymu\*.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln j. (co odpowiada 480  $\mu\text{g}$ ) filgrastymu w 0,5 ml.

\* rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), wytwarzany przez *E. coli* techniką rekombinacji DNA.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce (do wstrzykiwań lub infuzji)  
Przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

- Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).
- U dzieci i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$  oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.
- Leczenie przewlekłej neutropenii (ANC  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny.



Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

### Dawkowanie

#### Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę). Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od zakończenia chemioterapii cytotoksycznej.

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

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

*Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku*

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę).

Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po cytotoksycznej chemioterapii i co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

*Dostosowanie dawki:* Po ustąpieniu nadiru neutrofilów dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów według następującego schematu:

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

### Mobilizacja PBPC

*Pacjenci poddawani leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC*

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w dniu 5. i 6. są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę), podawana codziennie począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC zwiększy się z < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l do > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej

chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

#### *Zdrowi dawcy przed alogenicznym przeszczepem PBPC*

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

#### Ciężka przewlekła neutropenia (ang. *severe chronic neutropenia* SCN)

##### *Neutropenia wrodzona*

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

##### *Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna*

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

##### *Dostosowanie dawki*

Filgrastym należy podawać codziennie, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż  $1,5 \times 10^9/l$ . Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie leku.

Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można zwiększyć dwukrotnie lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak aby przeciętna liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy  $1,5 \times 10^9/l$  a  $10 \times 10^9/l$ . U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki  $\leq 2,4$  mln j./kg mc./dobę (24 µg/kg mc./dobę). Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 µg/kg mc./dobę) u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

#### Zakażenie wirusem HIV

##### *Odwrócenie neutropenii*

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

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

##### *Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów*

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

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek/wątroby*

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

### *Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym*

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów ocenianych w badaniu dotyczącym SCN było w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna dla tej grupy wiekowej, która obejmowała większość pacjentów z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

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

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Badania kliniczne z filgrastymem obejmowały niewielką liczbę pacjentów w podeszłym wieku. Nie przeprowadzono jednak specjalnych badań dotyczących tej grupy pacjentów i dlatego nie jest możliwe podanie specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania.

## Sposób podawania

### *Chemioterapia lekami cytotoksycznymi*

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub po rozcieńczeniu roztworem glukozy 5% w postaci infuzji dożylniej codziennie przez 30 minut (patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylnie może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podawaną podskórnie dawkę 23 mln j./ m<sup>2</sup> pc./dobę (230 µg/ m<sup>2</sup> pc. /dobę) (4,0-8,4 µg/kg mc./dobę).

### *Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku*

Filgrastym jest podawany jako krótkotrwała infuzja dożylna przez 30 minut lub jako ciągła infuzja podskórna lub dożylna przez 24 godziny. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy 5% (patrz punkt 6.6).

### *Mobilizacja PBPC*

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC zalecana dawka filgrastymu może być również podawana jako 24-godzinna ciągła infuzja podskórna lub w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę przez 5-7 kolejnych dni. W przypadku infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy 5% (patrz punkt 6.6).

### *SCN/Zakażenie wirusem HIV*

Wstrzyknięcie podskórne.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

### Specjalne ostrzeżenia

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

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinię się białaczka lub wykazują oznaki rozwoju białaczki.

### Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

#### *Wzrost komórek nowotworowych*

G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działanie obserwuje się w warunkach *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

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

Wobec ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML), podawanie filgrastymu wymaga zachowania ostrożności.

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

#### *Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi*

Po podaniu filgrastymu niezbyt często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne. Osoby zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

#### *Leukocytoza*

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

#### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

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

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

#### *Inne specjalne środki ostrożności*

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

U pacjentów, którzy otrzymują chemioterapię w dużych dawkach przed zabiegiem przeszczepienia, zgłaszano sporadycznie zaburzenia naczyniowe, w tym chorobę zarostowo-zakrzepową żył i zaburzenia objętości płynów.

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

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym występowaniem patologicznych wyników obrazowania kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretacji wyników obrazowania kości.

#### Mobilizacja PBPC

Brak prospektywnych randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią mielosupresyjną) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zmienności między poszczególnymi pacjentami oraz między laboratoryjnymi metodami oznaczania komórek CD34<sup>+</sup> oznacza, że bezpośrednie porównanie poszczególnych badań jest trudne. Z tego powodu trudno zalecać optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważać w kontekście ogólnych celów leczenia dla poszczególnych pacjentów.

#### *Wcześniejsze leczenie preparatami cytotoksycznymi*

Pacjenci, którzy przed podaniem filgrastymu w celu mobilizacji komórek PBPC przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji tych komórek krwi, pozwalającej na uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ( $\geq 2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu co pacjenci leczenia mniej intensywnie.

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

#### *Ocena liczby komórek progenitorowych*

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

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

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

#### *Zdrowi dawcy przed alogenicznym przeszczepem PBPC*

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

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

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

U pacjentów otrzymujących filgrastym bardzo często zgłaszano małopłytkowość. Z tego powodu należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi.

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

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

Leukaferozy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe lub u których rozpoznano zaburzenia hemostazy.

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

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

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przejściowe zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane.

Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długookresowe bezpieczeństwo stosowania leku.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziona oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziona. Niektóre przypadki pęknięć śledziona były śmiertelne. Dlatego należy starannie kontrolować wielkość śledziona (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziona u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części barku.

U zdrowych dawców często zgłaszano duszność, a inne działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach i hipoksja) zgłaszano niezbyt często. W przypadku

podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz zapewnić odpowiednią opiekę lekarską.

#### *Biorcy alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych filgrastymem*

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

### SCN

#### *Morfologia krwi*

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

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

#### *Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny*

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

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (ang. *Myelodysplastic syndrome*, MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

#### *Inne szczególne środki ostrożności*

Należy wykluczyć takie przyczyny przejściowej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Po podaniu filgrastymu bardzo często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i często zgłaszano przypadki pęknięcia śledziony. Osoby zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

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

Krwiomocz był częsty, a białkomocz występował u niewielkiej liczby pacjentów. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

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

### Zakażenie wirusem HIV

Po podaniu filgrastymu często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony. Osoby otrzymujące filgrastym i zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy z tego powodu zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

### *Morfologia krwi*

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

### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych*

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych terapią lekami mielosupresyjnymi. Z uwagi na możliwość otrzymania większej dawki lub liczby tych preparatów podczas leczenia filgrastymem, pacjenci mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

### *Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję*

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

### Inne szczególne środki ostrożności

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) zgłaszano przypadki działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.8). Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi wskazującymi na nacieki w płucach i pogorszeniem czynności płuc, mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrych zaburzeń oddechowych dorosłych (ang. *Adult Respiratory Distress Syndrome*, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

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

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

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów odnotowano występowanie zespołu przesiąkania włóściczek, który charakteryzuje się niedociśnieniem tętniczym, hipoalbuminemią, obrzękami i zagęszczeniem krwi. Pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przesiąkania włóściczek należy uważnie obserwować i zapewnić im standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).



Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

#### Substancje pomocnicze

Filgrastim HEXAL zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu.

W celu poprawy identyfikacji czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSFs), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową stosowanego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia cytotoksyczna o działaniu mielosupresyjnym nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed i do 24 godzin po chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do nasilenia neutropenii.

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko. Badania na szczurach i królikach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono zwiększoną częstość występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano żadnych wad wrodzonych.

W przypadku ciąży konieczne jest rozważenie stosunku oczekiwanych korzyści z leczenia do możliwego zagrożenia związanego ze stosowaniem filgrastymu dla płodu.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym/metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie jest zalecane stosowanie filgrastymu u kobiet karmiących piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Filgrastym nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym najczęstszym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy (łagodny lub umiarkowany u 10% pacjentów i silny u 3% pacjentów).

Zgłaszano również występowanie choroby "przeszczep przeciwko gospodarzowi" (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) (patrz niżej punkt c).

Podczas mobilizacji PBPC u zdrowych dawców najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy. U dawców obserwowano leukocytozę, a po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy obserwowano u nich również małopłytkowość. Zgłaszano też występowanie powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były zakończone zgonem.

U pacjentów z SCN najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi filgrastymowi były ból kości, uogólniony ból mięśniowo-szkieletowy i powiększenie śledziony. U leczonych filgrastymem pacjentów z neutropenią wrodzoną wystąpiły zespoły mielodysplastyczne (MDS) lub białaczka (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii i u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej, po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów notowano niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) występowanie zespołu przesiąkania włóściczek, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia, patrz niżej i punkt 4.4.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zakażeniem HIV jedynymi działaniami niepożądanymi konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu były bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kości oraz ból mięśniowy.

#### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Dane w poniższych tabelach opisują działania niepożądane notowane podczas badań klinicznych i w zgłoszeniach spontanicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Oddzielnie przedstawiono dane dla pacjentów z nowotworem złośliwym, dla mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, pacjentów z SCN i pacjentów z zakażeniem HIV, odzwierciedlając różne profile działań niepożądanych w tych populacjach.

**Tabela 1. Pacjenci z nowotworem złośliwym**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ )
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Pęknięcie śledziony <sup>a</sup> Powiększenie śledziony <sup>a, e</sup> Przełom sierpowatokrwinkowy <sup>a</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość na lek <sup>a</sup>	Choroba "przeszczep przeciwko gospodarzowi" <sup>b</sup>		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we		Dna rzekoma <sup>a</sup>		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
	krwi Zmniejszenie łaknienia <sup>a</sup>				
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy <sup>a</sup>				
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Niedociśnienie tętnicze	Choroba zarostowo-zakrzepowa żył <sup>d</sup> Zaburzenia objętości płynów Zespół przeziąkania włósniczek <sup>a</sup>		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Ból jamy ustnej i gardła <sup>a</sup> Kaszel <sup>a</sup> Duszność	Krwioplucie <sup>e</sup>	Zespół ostrej niewydolności oddechowej <sup>a</sup> Niewydolność oddechowa <sup>a</sup> Obrzęk płuc <sup>a</sup> Śródmiąższowa choroba płuc <sup>a</sup> Nacieki w płucach <sup>a</sup> Krwotok płucny		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka <sup>a</sup> Wymioty <sup>a</sup> Zaparcie <sup>a</sup> Nudności <sup>a</sup>				
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>a</sup> Łysienie <sup>a</sup>		Zespół Sweeta Zapalenie naczyń krwionośnych skóry <sup>a</sup>		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>c</sup>		Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ból podczas oddawania moczu	Nieprawidłowe parametry moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie <sup>a</sup> Zmęczenie <sup>a</sup> Zapalenie błon śluzowych <sup>a</sup>	Ból w klatce piersiowej <sup>a</sup>	Ból <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> Patrz niżej

<sup>b</sup> Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów po alogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (patrz punkt c)

<sup>c</sup> Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból karku

<sup>d</sup> Przypadki obserwowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

<sup>e</sup> Przypadki obserwowano podczas badań klinicznych

**Tabela 2. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u zdrowych dawców poddawanych mobilizacji PBPC**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość <sup>a</sup> Leukocytoza <sup>a</sup>	Powiększenie śledziony <sup>a</sup>	Pęknięcie śledziony <sup>a</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia (zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi)		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy				
Zaburzenia naczyniowe			Zespół przeziąkania włóściczek <sup>a</sup>		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Krwotok płucny Krwioplucie Nacieki w płucach Hipoksja		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy*		Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów		

<sup>a</sup> Patrz niżej

\*obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

**Tabela 3. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z SCN**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie śledziony <sup>a</sup> Niedokrwistość	Pęknięcie śledziony <sup>a</sup> Małopłytkowość <sup>a</sup>			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperurykemia Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi				
Zaburzenia układu	Ból głowy				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
nerwowego					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa				
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Powiększenie wątroby Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Zapalenie naczyń krwionośnych skóry Łysienie			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy* Ból stawów	Osteoporoza			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz	Białkomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia			

<sup>a</sup>Patrz niżej

\*obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

**Tabela 4. Działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z HIV**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (≥1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Powiększenie śledziony <sup>a</sup>			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy*				

<sup>a</sup>Patrz niżej

\*obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Przypadki występowania zespołu przesiąkania włósniczek w związku ze stosowaniem czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Na ogół dotyczyło to pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, posocznicą, przyjmujących wielokrotnie chemioterapię lub pacjentów, u których jest wykonywana afereza (patrz punkt 4.4).

#### Pacjenci z chorobą nowotworową

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo filgrastym nie zwiększał częstości działań niepożądanych związanych z chemioterapią. Do zgłaszanych w tych badaniach klinicznych działań niepożądanych, występujących z równą częstością u pacjentów otrzymujących filgrastym/chemioterapię oraz placebo/chemioterapię, należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, jadłowstręt (zmniejszenie łaknienia), zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból gardła i krtani (ból jamy ustnej i gardła), zaparcie i ból.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie zapalenia naczyń skóry. Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Sweeta (ostra gorączkowa dermataza). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych w obrębie płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc oraz naciek w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Po podaniu filgrastymu niezbyt często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje typu nadwrażliwości, w tym anafilaksję, wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były na ogół częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 4.4). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie dny rzekomej. Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

#### Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

U zdrowych dawców i u pacjentów, u których zastosowano filgrastym, odnotowano częste, ale zwykle bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz niezbyt częste przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano działania niepożądane w obrębie płuc (krwioplucie, krwotok płucny, naciek w płucach, duszność i hipoksja) (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często obserwowano nasilenie objawów zapalenia stawów.

U 41% dawców obserwowano leukocytozę ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ), a przemijająca małopłytkowość (płytki krwi  $< 100 \times 10^9/l$ ) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy wystąpiła u 35% dawców.

#### Pacjenci z SCN

Do obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony (które w niewielu przypadkach może mieć charakter postępujący), pęknięcie śledziony oraz małopłytkowość (patrz punkt 4.4).

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

Podczas długotrwałego stosowania u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry.

#### Pacjenci z HIV

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

#### Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, co sugeruje brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym stale zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia w populacji dorosłych.

Brak wystarczających danych do dalszej oceny stosowania filgrastymu u dzieci i młodzieży.



## Inne szczególne grupy pacjentów

### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z młodszymi dorosłymi (>18 lat) pacjentami otrzymującymi chemioterapię cytotoksyczną, a doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w reakcji na leczenie między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi dorosłymi pacjentami. Brak wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zatwierdzonych wskazaniach do stosowania filgrastymu.

### Dzieci i młodzież z SCN

Zgłaszano przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią, leczonych przewlekłe filgrastymem. Ich częstość szacowana na podstawie danych z badań klinicznych to "często".

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ustalono skutków przedawkowania filgrastymu. Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj zmniejszenie liczby krążących neutrofilów o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie powrót do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Filgrastim HEXAL jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

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

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i gorączki neutropenicznej. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania gorączki neutropenicznej, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białacze szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas

trwania gorączki nie skrócił się u pacjentów przechodzących leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczep szpiku kostnego.

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

U biorców alogenicznych komórek PBPC mobilizowanych filgrastymem występuje znacząco szybsza odnowa hematologiczna, prowadząca do istotnego skrócenia czasu niewspomaganej regeneracji płytek krwi w porównaniu z biorcami alogenicznego szpiku kostnego.

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

<b>Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM</b>					
<b>Po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego</b>					
<b>Publikacja</b>	<b>Czas trwania badania</b>	<b>N</b>	<b>Ostra GvHD stopnia II-IV</b>	<b>Przewlekła GvHD</b>	<b>TRM</b>
Metaanaliza (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup>Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF

<sup>b</sup>Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie

*Zastosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC*

U zdrowych dawców dawka 1 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) podawana podskórnie przez 4-5 kolejnych dni pozwala na pobranie  $\geq 4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała biorecy u większości dawców po dwóch leukaferozach.

*Zastosowanie filgrastymu u dzieci lub dorosłych z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.*

*Zastosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów, umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów, że pacjenci z zakażeniem wirusem HIV leczeni filgrastymem wykazują zwiększenie replikacji wirusa HIV.*

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* działanie stymulujące ludzkie komórki śródbłonna.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach krzyżowych z zastosowaniem dawki pojedynczej i wielokrotnej, z udziałem 204 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym profil farmakokinetyczny produktu Filgrastim HEXAL był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

### Wchłanianie

Pojedyncza dawka podskórna 0,5 mln j./kg mc. (5 µg/kg mc.) prowadziła do maksymalnego stężenia w surowicy po  $t_{max}$  wynoszącym  $4,5 \pm 0,9$  godziny (średnia  $\pm$  SD).

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg. Po podaniu podskórnym zalecanych dawek stężenie w surowicy utrzymywało się powyżej 10 ng/ml przez 8 - 16 godzin. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wielkością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego, czy lek podaje się dożylnie, czy podskórnie.

### Eliminacja

Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) filgrastymu z surowicy po podaniu podskórnym pojedynczej dawki wahał się od 2,7 godziny (1,0 mln j./kg mc., 10 µg/kg mc.) do 5,7 godziny (0,25 mln j./kg mc., 2,5 µg/kg mc.) i wydłużał się po 7 dniach podawania odpowiednio do 8,5 – 14 godzin.

Infuzja ciągła filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania w fazie eliminacji.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych nieklinicznych posiadających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt leczniczy, uzupełniających dane podane w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas glutaminowy  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Filgrastim HEXAL nie wolno rozcieńczać roztworem sodu chlorku.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkłe i materiałach z plastiku, chyba że jest rozcieńczony roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

### 6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. Jeśli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, użytkownik odpowiada za warunki oraz czas przechowywania, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W czasie okresu ważności w celu zastosowania ambulatoryjnego produktu można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 72 godzin. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka (ze szkła typu I) z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, zawierająca 0,5 ml roztworu. Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Opakowania po 1, 3, 5 lub 10 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór należy obejrzeć przed zastosowaniem. Do użytku nadają się wyłącznie klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek.

Przypadkowe narażenie produktu leczniczego na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność filgrastymu.

Filgrastim HEXAL nie zawiera środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych strzykawki z produktem Filgrastim HEXAL przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### Rozcieńczenie przed podaniem (opcjonalnie)

W razie potrzeby produkt Filgrastim HEXAL można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Rozcieńczanie do końcowego stężenia < 0,2 mln j./ml (2 µg/ml) nie jest nigdy zalecane.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia < 1,5 mln j./ml (15 µg/ml), do roztworu należy dodać albuminę osocza ludzkiego (ang. *human serum albumin*, HSA), tak aby uzyskać jej stężenie końcowe 2 mg/ml.

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

Po rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami z plastiku, w tym z polichlorkiem winylu, poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

#### Stosowanie ampulko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

#### Stosowanie ampulko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

HEXAL AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Niemcy

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/496/005  
EU/1/08/496/006  
EU/1/08/496/007  
EU/1/08/496/008  
EU/1/08/496/013  
EU/1/08/496/014  
EU/1/08/496/015  
EU/1/08/496/016

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 lutego 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 listopada 2013

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

<{MM/RRRR}>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austria

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
AT-6250 Kundl  
Austria

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Filgrastim HEXAL 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce  
Filgrastym

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek (co odpowiada 300 mikrogramom) filgrastymu w 0,5 ml (60 mln j./ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kwas glutaminowy, polisorbitat 80, woda do wstrzykiwań i sorbitol (E420).  
Szczegółowe informacje patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce.

1 ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę  
3 ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę  
5 ampułko-strzykawk bez osłony zabezpieczającej igłę  
10 ampułko-strzykawk bez osłony zabezpieczającej igłę

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Do jednorazowego użycia. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne lub dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

HEXAL AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/496/009  
EU/1/08/496/010  
EU/1/08/496/011  
EU/1/08/496/012

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Filgrastim HEXAL 30 mln j./0,5 ml

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Filgrastim HEXAL 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce  
Filgrastym

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek (co odpowiada 480 mikrogramom) filgrastymu w 0,5 ml (96 mln j./ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kwas glutaminowy, polisorbitat 80, woda do wstrzykiwań i sorbitol (E420).  
Szczegółowe informacje patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce.

1 ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę  
3 ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę  
5 ampułko-strzykawk bez osłony zabezpieczającej igłę  
10 ampułko-strzykawk bez osłony zabezpieczającej igłę

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Do jednorazowego użycia. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne lub dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

HEXAL AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/496/013  
EU/1/08/496/014  
EU/1/08/496/015  
EU/1/08/496/016

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Filgrastim HEXAL 48 mln j./0,5 ml

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Filgrastim HEXAL 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce  
Filgrastym

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek (co odpowiada 300 mikrogramom) filgrastymu w 0,5 ml (60 mln j./ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kwas glutaminowy, polisorbát 80, woda do wstrzykiwań i sorbitol (E420).  
Szczegółowe informacje patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce.

1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę  
3 ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę  
5 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę  
10 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Do jednorazowego użycia. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne lub dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

HEXAL AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/496/001  
EU/1/08/496/002  
EU/1/08/496/003  
EU/1/08/496/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Filgrastim HEXAL 30 mln j./0,5 ml

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Filgrastim HEXAL 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce  
Filgrastym

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek (co odpowiada 480 mikrogramom) filgrastymu w 0,5 ml (96 mln j./ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kwas glutaminowy, polisorbitat 80, woda do wstrzykiwań i sorbitol (E420).  
Szczegółowe informacje patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce.

1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę  
3 ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę  
5 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę  
10 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Do jednorazowego użycia. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne lub dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

HEXAL AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/496/005  
EU/1/08/496/006  
EU/1/08/496/007  
EU/1/08/496/008

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Filgrastim HEXAL 48 mln j./0,5 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA / AMPULKO-STRZYKAWKA Z OSŁONĄ  
ZABEZPIECZAJĄCĄ IGLĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

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

Filgrastym  
sc./iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA / AMPULKO-STRZYKAWKA Z OSŁONĄ  
ZABEZPIECZAJĄCĄ IGLĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

Filgrastim HEXAL 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym  
sc./iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Filgrastim HEXAL 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce**  
**Filgrastim HEXAL 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce**  
Filgrastym

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

### Spis treści ulotki:

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

### 1. Co to jest Filgrastim HEXAL i w jakim celu się go stosuje

Filgrastim HEXAL to czynnik wzrostu białych krwinek (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) i należy do grupy białek zwanych cytokinami. Czynniki wzrostu są to białka wytwarzane naturalnie w organizmie, które dzięki biotechnologii można wykorzystać również jako leki. Filgrastim HEXAL pobudza szpik kostny do wytwarzania większej liczby białych krwinek. Zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia) może nastąpić z kilku powodów. Neutropenia osłabia zdolność organizmu do zwalczania zakażenia. Filgrastim HEXAL pobudza szpik kostny do szybszego wytwarzania nowych krwinek białych.

#### Filgrastim HEXAL można stosować:

- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po chemioterapii, aby zapobiec rozwojowi zakażenia;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po przeszczepieniu szpiku kostnego, aby zapobiec rozwojowi zakażenia;
- przed chemioterapią wysokodawkową w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby komórek macierzystych, które można pobrać od pacjenta i przeszczepić ponownie po zakończeniu leczenia. Komórki macierzyste można pobierać od samego pacjenta lub od dawcy. Przeszczepione komórki macierzyste powracają do szpiku kostnego i wytwarzają komórki krwi;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej neutropenii, aby zapobiec rozwojowi zakażenia;
- u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV w celu ograniczenia ryzyka rozwoju innych zakażeń.

### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Filgrastim HEXAL

#### **Kiedy nie stosować leku Filgrastim HEXAL**

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników leku Filgrastim HEXAL (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Filgrastim HEXAL należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi, **jeśli pacjent ma:**

- osteoporozę (choroba kości);
- uczulenie na lateks. Nasadka na igłę w ampułkostrzykawce zawiera pochodną lateksu, która może powodować ciężkie reakcje alergiczne;
- niedokrwistość sierpowatokomórkową ponieważ Filgrastim HEXAL może powodować przełom sierpowatokrwinkowy.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia lekiem Filgrastim HEXAL, jeśli:

- u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części lewego ramienia [mogą to być objawy powiększenia śledziona (splenomegalia) lub możliwego pęknięcia śledziona],
- pacjent zauważy występowanie niezwykłych krwawień lub siniaków [mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi (małopłytkowość) z mniejszą zdolnością krzepnięcia krwi].

Lekarz może ściśle kontrolować pacjenta, patrz punkt 4 ulotki dla pacjenta.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, może istnieć ryzyko rozwoju raka krwi (białaczka, zespół mielodysplastyczny [MDS]). Należy omówić z lekarzem ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej krwi i rodzaje badań, które należy wykonać. Jeśli u pacjenta rozwinie się choroba nowotworowa krwi lub istnieje takie prawdopodobieństwo, nie należy stosować leku Filgrastim HEXAL, chyba że lekarz to zaleci.

Dawcami komórek macierzystych mogą być wyłącznie osoby w wieku od 16 do 60 lat.

### **Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania innych leków, które pobudzają wytwarzanie krwinek białych.**

Filgrastim HEXAL jest jednym z grupy leków, które pobudzają wytwarzanie krwinek białych. Personel medyczny powinien zawsze zapisywać dokładną nazwę stosowanego leku.

### **Filgrastim HEXAL a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie badano stosowania leku Filgrastim HEXAL u kobiet w ciąży. Ważne, aby poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje ciążę, ponieważ lekarz może zdecydować, że nie powinna ona stosować tego leku. Filgrastim mógłby mieć wpływ na możliwość zajścia w ciążę lub zdolność utrzymania ciąży.

Nie należy stosować tego leku w okresie karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Filgrastim HEXAL nie powinien mieć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się jednak, aby pacjent przekonał się, jakie jest jego samopoczucie po przyjęciu leku Filgrastim HEXAL, zanim podejmie prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

### **Filgrastim HEXAL zawiera sorbitol (E420):**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **3. Jak stosować Filgrastim HEXAL**

Filgrastim HEXAL należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

#### **W jaki sposób podaje się Filgrastim HEXAL i jaka jest dawka leku**

Zazwyczaj Filgrastim HEXAL podaje się codziennie we wstrzyknięciu w tkankę znajdującą się tuż pod skórą (czyli we wstrzyknięciu podskórnym). Lek można także podawać codziennie w powolnym wstrzyknięciu do żyły (czyli w infuzji dożylniej). Zazwyczaj stosowana dawka zależy od rodzaju choroby i masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Filgrastim HEXAL należy przyjmować.

Pacjenci poddawani przeszczepieniu szpiku kostnego po chemioterapii:  
Pacjent zazwyczaj otrzymuje pierwszą dawkę leku Filgrastim HEXAL co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po przeszczepie szpiku kostnego.

#### **Jak długo należy stosować Filgrastim HEXAL**

Filgrastim HEXAL należy stosować do czasu powrotu liczby krwinek białych do normy. Liczba krwinek białych będzie sprawdzana podczas regularnych badań krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować Filgrastim HEXAL.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Filgrastim HEXAL stosowany jest u dzieci, które otrzymują chemioterapię lub które mają znacznie zmniejszoną liczbę krwinek białych (neutropenię). Dawkowanie u dzieci otrzymujących chemioterapię jest takie same jak u dorosłych.

#### **Jak stosuje się Filgrastim HEXAL**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz może zdecydować, że wygodniejsze dla pacjenta będzie samodzielne wstrzykiwanie leku Filgrastim HEXAL. Lekarz lub pielęgniarka poinstruuje pacjenta, jak wstrzykiwać lek. **Nie wolno podejmować próby samodzielnego wstrzyknięcia bez uprzedniego szkolenia.**

Instrukcje dotyczące samodzielnego wstrzykiwania leku Filgrastim HEXAL znajdują się na końcu ulotki.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Filgrastim HEXAL**

W razie podejrzenia, że zastosowana została większa niż zalecana dawka leku, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

#### **Pominięcie zastosowania leku Filgrastim HEXAL**

W razie pominięcia wstrzyknięcia, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

#### **Przerwanie stosowania leku Filgrastim HEXAL**

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy może przerwać stosowanie leku Filgrastim HEXAL. Stosowanie leku Filgrastim HEXAL może składać się z kilku cykli.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

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

##### **Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia:**

- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, nagłe obniżenie ciśnienia krwi, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) i skrócenie oddechu (duszność). Nadwrażliwość występuje często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). ARDS występuje niezbyt często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części ramienia, ponieważ może być to związane z zaburzeniem śledziony [powiększenie śledziony (splenomegalia) lub pęknięcie śledziony].
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i w jego moczu obecna jest krew (krwiomocz). Lekarz może zlecić regularne badania moczu, jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta będzie stwierdzone białko (białkomocz).
- jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane lub ich połączenie:
  - obrzęk lub opuchnięcie, które może być związane z rzadszym oddawaniem moczu, trudność w oddychaniu, obrzęk brzucha lub uczucie pełności i ogólne uczucie zmęczenia. Na ogół objawy te rozwijają się w szybkim tempie.Mogą to być objawy niezbyt często występującej (może występować rzadziej niż u 1 na 100 osób) choroby zwanej "zespołem przesiąkania włóściczek", która powoduje przesiąkanie krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu pacjenta i wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej.

Bardzo częstym działaniem niepożądanym filgrastymu jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można łagodzić przyjmując zwykle stosowane leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba "przeszczep przeciwko gospodarzowi" (GvHD) - jest to reakcja komórek dawcy przeciwko pacjentowi otrzymującemu przeszczep. Objawy obejmują wysypkę na wewnętrznych częściach dłoni lub podeszwach stóp oraz owrzodzenie i rany w obrębie jamy ustnej, jelit, wątroby, skóry lub oczu, płuc, pochwy i stawów. U zdrowych dawców komórek macierzystych bardzo często obserwowane jest zwiększenie liczby krwinek białych (leukocytoza) i zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Będzie to kontrolowane przez lekarza.

**Bardzo częste działania niepożądane** (obserwowane u więcej niż 1 na 10 osób przyjmujących lek Filgrastim HEXAL)

##### **Pacjenci z nowotworem złośliwym**

- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy
- ból w jamie ustnej i gardle
- kaszel
- biegunka
- wymioty
- zaparcie
- nudności
- wysypka skórna
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- bóle mięśni lub kości (bóle mięśniowo-szkieletowe)
- ogólne osłabienie



- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie śluzówki)
- zadyszka (duszność)

#### **Zdrowi dawcy komórek macierzystych**

- zmniejszenie liczby płytek krwi, z czym wiąże się osłabienie zdolności krzepnięcia krwi (małopłytkowość)
- zwiększenie liczby krwinek białych (leukocytoza)
- ból głowy
- bóle mięśni lub kości (bóle mięśniowo-szkieletowe)

#### **Pacjenci z ciężką postacią przewlekłej neutropenii**

- powiększenie śledziony (splenomegalia)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- ból głowy
- krwawienia z nosa
- biegunka
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka skórna
- bóle mięśni lub kości (bóle mięśniowo-szkieletowe)
- ból stawów

#### **Pacjenci z HIV**

- bóle mięśni lub kości (bóle mięśniowo-szkieletowe)

**Częste działania niepożądane** (obserwowane u więcej niż 1 na 100 osób przyjmujących lek Filgrastim HEXAL)

#### **Pacjenci z nowotworem złośliwym**

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość na lek)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie)
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- bóle w klatce piersiowej
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)

#### **Zdrowi dawcy komórek macierzystych**

- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zadyszka (duszność)
- powiększenie śledziony (splenomegalia)

#### **Pacjenci z ciężką postacią przewlekłej neutropenii**

- pęknięcie śledziony
- zmniejszenie liczby płytek krwi, z czym wiąże się osłabienie zdolności krzepnięcia krwi (małopłytkowość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- obecność krwi w moczu (krwiomocz)
- ból w miejscu wstrzyknięcia

### **Pacjenci z HIV**

- powiększenie śledziony (splenomegalia)

**Niezbyt częste działania niepożądane** (obserwowane u więcej niż 1 na 1000 osób przyjmujących Filgrastim HEXAL)

### **Pacjenci z nowotworem złośliwym**

- pęknięcie śledziony
- powiększenie śledziony (splenomegalia)
- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (przełom sierpowatokrwinkowy)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba "przeszczep przeciwko gospodarzowi")
- ból i obrzęk stawów podobny do dny moczanowej (rzekoma dna moczanowa)
- ciężkie zapalenie płuc powodujące trudności w oddychaniu (zespół ostrej niewydolności oddechowej)
- nieprawidłowa czynność płuc, powodująca brak tchu (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- bolesne zmiany na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, śliwkowego koloru, wypukłe, występujące z gorączką (zespół Sweeta)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowe zmiany parametrów moczu
- ból
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowo-zakrzepowa żył)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- zaburzenia regulacji płynów w organizmie, co może powodować opuchnięcie

### **Zdrowi dawcy komórek macierzystych**

- pęknięcie śledziony
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- krwawienie w płucach (krwotok płucny)
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- brak wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów

### **Pacjenci z ciężką postacią przewlekłej neutropenii**

- obecność białka w moczu (białkomocz)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotece, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Filgrastim HEXAL**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie strzykawki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 72 godzin. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Nie stosować leku Filgrastim HEXAL, jeśli widoczna jest zmiana barwy, zmętnienie lub cząstki stałe. Płyn powinien być przezroczysty i bezbarwny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Filgrastim HEXAL**

- Substancją czynną leku jest filgrastym.  
Filgrastim HEXAL 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j. filgrastymu w 0,5 ml, co odpowiada 60 mln j./ml. Filgrastim HEXAL 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln j. filgrastymu w 0,5 ml, co odpowiada 96 mln j./ml.
- Pozostałe składniki to kwas glutaminowy, sorbitol (E420), polisorbitat 80 i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda Filgrastim HEXAL i co zawiera opakowanie**

Filgrastim HEXAL to przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce.

Filgrastim HEXAL jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3, 5 lub 10 ampułko-strzykawkę z igłą iniekcyjną oraz z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

HEXAL AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Niemcy  
Tel: + 49 8024 908-0  
Faks: + 49 8024 908-1290  
E-mail: service@hexal.com

### **Wytwórca**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austria

## Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

---

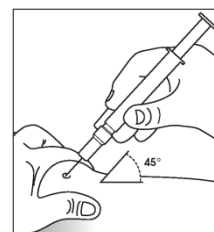
### Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia

Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Filgrastim HEXAL. **Ważne, aby pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie został odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.** Lek Filgrastim HEXAL jest dostarczany z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony – lekarz lub pielęgniarka poinstruuje pacjenta, jak go stosować. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań, należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

1. Umyć ręce.
2. Wyjąć jedną strzykawkę z opakowania i usunąć nasadkę ochronną z igły iniekcyjnej. Strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Jeśli wymagane jest częściowe użycie strzykawki, należy usunąć niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.
3. Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
4. Utworzyć fałd skórny, chwytając skórę kciukiem i palcem wskazującym.
5. Wprowadzić igłę w skórę szybkim, pewnym ruchem. Wstrzyknąć roztwór Filgrastim HEXAL pod skórę w sposób pokazany przez lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

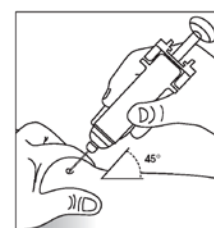
#### Ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę

6. Cały czas trzymając fałd skóry między palcami powoli i równomiernie naciskać tłok.
7. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę i zwolnić ucisk skóry.
8. Zużyta strzykawkę umieścić w pojemniku na odpady. Każdej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.



#### Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

6. Cały czas trzymając fałd skóry między palcami powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wcisnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
7. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę nadal naciskając tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry.
8. Zwolnić ucisk tłoka. Osłona zabezpieczająca igłę szybko zakryje igłę.
9. Usunąć niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady. Każdej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.



---

### Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przed zastosowaniem należy obejrzeć roztwór. Do użytku nadają się wyłącznie klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek. Przypadkowe narażenie leku na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Filgrastim HEXAL.

Filgrastim HEXAL nie zawiera środków konserwujących: Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych strzykawki z produktem Filgrastim HEXAL przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### Rozcieńczenie przed podaniem (opcjonalnie)

W razie potrzeby lek Filgrastim HEXAL można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Leku Filgrastim HEXAL nie wolno rozcieńczać roztworami sodu chlorku.

Rozcieńczanie do końcowego stężenia < 0,2 mln j./ml (2 µg/ml) nie jest nigdy zalecane.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia < 1,5 mln j./ml (15 µg/ml), do roztworu należy dodać albuminę osocza ludzkiego (HSA), tak aby uzyskać jej stężenie końcowe 2 mg/ml.

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

Po rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami z plastiku, w tym polichlorkiem winylu, poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik odpowiada za warunki oraz czas przechowywania, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Oslona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Oslona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.