

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Grastofil 30 MU/0,5 ml, injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 30 milionů jednotek (MU)/(300 mikrogramů) v 0,5 ml (0,6 mg/ml) injekčního/infuzního roztoku.

Filgrastim je rekombinantní methionyl faktoru stimulujícího kolonie lidských granulocytů produkovaný v *Escherichia coli* (BL21) rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Grastofil je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně, u kterých je zvažováno zvýšené riziko těžké prolongované neutropenie.

Bezpečnost a účinnost přípravku Grastofil jsou podobné u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Přípravek Grastofil je indikován k mobilizaci progenitorových buněk z periferní krve (PBPC).

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

Přípravek Grastofil je určen k léčbě perzistentní neutropenie (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacientů s pokročilou formou HIV infekce pro snížení rizika bakteriálních infekcí v případě, kdy nejsou vhodné jiné možnosti léčby neutropenie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Grastofil smí být prováděna pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou faktorem stimulujícím kolonie granulocytů (G-CSF) a hematologické zkušenosti a které má potřebné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferézy je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto oboru přijatelné zkušenosti a které umí správně provádět monitorování hemopoetických progenitorových buněk.

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Dávkování

Doporučená dávka Grastofilu je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den). První dávka přípravku Grastofil má být podána nejdříve 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. V randomizovaných klinických hodnoceních byla používána podkožní dávka 230 mikrogramů/m²/den (4,0 až 8,4 mikrogramů/kg/den).

Každodenní podávání přípravku Grastofil má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů (tzv. nadír) a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozmezí. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávaná doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukční a konsolidační léčbě akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použité cytotoxické chemoterapie.

U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií lze v typickém případě pozorovat přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1-2 dny po zahájení terapie Grastofilem. Pro setrvalou terapeutickou odpověď se však podávání přípravku Grastofil nemá ukončit dříve, než je překonán očekávaný nadír neutrofilů a než se počet neutrofilů vrátí do normálního rozmezí. Předčasné přerušení terapie přípravkem Grastofil před dobou očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů se nedoporučuje.

Způsob podání

Grastofil lze podávat denně jako subkutánní injekci nebo denně jako 30minutovou intravenózní infuzi ředěnou 5% roztokem glukózy (viz bod 6.6). Ve většině případů se dává přednost subkutánnímu podání. Studie s podáním jedné dávky naznačuje, že při intravenózním podání se může zkrátit trvání účinku. Klinický význam tohoto nálezu pro podávání více dávek není jasný. Volba způsobu podání by měla záležet na individuálních klinických okolnostech.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Dávkování

Doporučená počáteční dávka přípravku Grastofil je 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den). První dávka Grastofilu má být podávána nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a alespoň 24 hodin po injekci/infuzi kostní dřeně.

Po překonání nadíru neutrofilů je třeba vytitrovat denní dávku Grastofilu v závislosti na odpovědi neutrofilů takto:

Absolutní počet neutrofilů (ANC)	Úprava dávky přípravku Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l po dobu 3 po sobě následujících dní	Snížit na 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den)
Poté, jestliže ANC zůstává > 1 x 10 ⁹ /l po další 3 po sobě následující dni	Ukončit podávání Grastofilu
Jestliže ANC v průběhu léčby poklesne na < 1,0 x 10 ⁹ /l, znovu zvyšte dávku Grastofilu podle výše uvedeného postupu.	
ANC = absolutní počet neutrofilů	

Způsob podání

Grastofil lze podávat jako 30minutovou nebo 24hodinovou intravenózní injekci/infuzi či jako kontinuální 24hodinovou subkutánní injekci/infuzi. Přípravek Grastofil se má naředit 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

K mobilizaci progenitorových buněk v periferní krvi (PBPC) - pacienti, kteří podstupují myelosupresivní nebo myeloablativní léčbu následovanou autologní transplantací PBPC

Dávkování

Doporučená dávka samostatně podávaného Grastofilu k mobilizaci PBPC je 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den) po 5-7 po sobě následujících dní. Načasování leukaferézy: lze provést jednu nebo dvě leukaferézy 5. a 6. den, což často dostačuje. Někdy mohou být nutné další leukaferézy. Přípravek Grastofil by měl být podáván až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka přípravku Grastofil k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den) podávaných od prvního dne po ukončení chemoterapie až do doby, kdy již je překročen očekávaný nadir neutrofilů a kdy se počet neutrofilů navrátil do normálního rozmezí. Leukaferéza je třeba provádět v období, kdy se ANC zvyšuje z $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientů, kteří nepodstoupili extenzivní chemoterapii, často dostačuje jediná leukaferéza. Někdy se doporučují další leukaferézy.

Způsob podání

Grastofil k mobilizaci PBPC při použití samostatně podávaného Grastofilu

Přípravek Grastofil lze podávat jako 24hodinovou subkutánní kontinuální infuzi nebo subkutánní injekci. Pro injekci/infuzi se má Grastofil naředit 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

Grastofil k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii

Přípravek Grastofil se má podávat subkutánní injekcí.

K mobilizaci PBPC - normální dárce před alogenní transplantací PBPC

Dávkování

K mobilizaci PBPC u normálních dárců se přípravek Grastofil podává v dávce 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den) po dobu 4-5 po sobě následujících dní. Leukaferéza by měla být zahájena 5. den a má pokračovat do 6. dne, pokud je to nutné k odběru 4×10^6 buněk $CD34^+$ /kg tělesné hmotnosti příjemce.

Způsob podání

Přípravek Grastofil se má podávat subkutánní injekcí.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Dávkování

Kongenitální neutropenie: Doporučená počáteční dávka je 1,2 MU/kg/den (12 mikrogramů/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Idiopatická nebo cyklická neutropenie: Doporučená počáteční dávka je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Úprava dávkování: Přípravek Grastofil by měl být podáván denně subkutánní injekcí, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty více než $1,5 \times 10^9/l$ a dokud na těchto hodnotách nemůže být udržen. Po dosažení odpovědi je třeba stanovit nejnižší účinnou dávku k udržení tohoto počtu neutrofilů. Pro udržení přiměřeného počtu neutrofilů je nutné dlouhodobé každodenní podávání. Po jednom až dvou týdnech léčby se počáteční dávka může zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na pacientově odpovědi. Pak lze dávku individuálně upravovat každé 1-2 týdny tak, aby se udržel průměrný počet neutrofilů mezi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rychlejší zvyšování dávky lze zvážit u pacientů s těžkými infekcemi. V klinických studiích 97% pacientů, kteří na léčbu reagovali, dosáhlo

kompletní odpovědi při dávkách $\leq 2,4$ MU/kg/den (24 mikrogramů/kg/den). Dlouhodobá bezpečnost podávání Grastofilu v dávkách vyšších než 2,4 MU/kg/den (24 mikrogramů/kg/den) u pacientů se závažnou chronickou neutropenií nebyla stanovena.

Způsob podání

Kongenitální, idiopatická nebo cyklická neutropenie: Grastofil se má podávat subkutánní injekcí.

Pacienti s infekcí HIV

Dávkování

Pro dosažení zvratu neutropenie

Doporučená počáteční dávka Grastofilu je 0,1 MU/kg/den (1 mikrogram/kg/den) s titrací až do maxima 0,4 MU/kg/den (4 mikrogramy/kg/den), dokud není dosaženo normálního počtu neutrofilů a dokud nemůže být tento počet zachován ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických studiích > 90% pacientů odpovídalo na tyto dávky a dosáhlo reverze neutropenie v mediánu 2 dní.

U malého počtu pacientů (< 10%) byly k dosažení reverze neutropenie nutné dávky až do 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den).

Pro udržení normálních počtů neutrofilů

Po dosažení zvratu neutropenie je třeba stanovit minimální účinnou dávku pro udržení normálního počtu neutrofilů. Doporučuje se úprava počáteční dávky na podávání dávky 30 MU/den (300 mikrogramů/den) obden. V závislosti na pacientově ANC může být nutná další úprava dávky k udržení počtu neutrofilů na úrovni $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla nutná dávka 30 MU/den (300 mikrogramů/den) 1-7 dní v týdnu, aby se ANC udržel na $> 2,0 \times 10^9/l$, s mediánem frekvence dávkování 3 dny v týdnu. Pro udržení $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ může být potřebné dlouhodobé podávání.

Způsob podání

Reverzibilní neutropenie nebo udržování normálního počtu neutrofilů: Přípravek Grastofil se má podávat subkutánní injekcí.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

Klinické studie s filgrastimem se sice zúčastnil menší počet pacientů v pokročilém věku, ale zvláštní studie nebyly provedeny v této skupině, a proto nemohou být stanovena žádná specifická doporučení pro dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin/jater

Studie filgrastimu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater ukazují, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil jako u normálních jedinců. Za těchto okolností není nutná úprava dávek.

Použití u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií a nádorovým onemocněním

Šedesát pět procent pacientů léčených v programu klinického hodnocení při závažné chronické neutropenii bylo mladších než 18 let. V této věkové skupině, která zahrnovala většinu pacientů s kongenitální neutropenií, byla účinnost léčby zřejmá. Mezi profily bezpečnosti u pediatrických pacientů léčených pro závažnou chronickou neutropenii nebyly zaznamenány žádné rozdíly. Údaje získané z klinických studií u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí a dospívajících léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučená dávka u pediatrických pacientů je stejná jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dohledatelnost

Ke zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků je zapotřebí zřetelně zaznamenat název a číslo šarže podaného léčivého přípravku.

Zvláštní upozornění a opatření v rámci všech indikací

Hypersenzitivita

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena hypersenzitivita včetně anafylaktických reakcí, a to při úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou musí být podávání filgrastimu trvale ukončeno. Filgrastim nesmí být podáván pacientům s hypersenzitivitou na filgrastim nebo pegfilgrastim v anamnéze.

Plicní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, zejména intersticiální plicní onemocnění. U pacientů s nedávným výskytem plicních infiltrátů nebo pneumonie v anamnéze může být riziko vyšší. Vznik známek plicního onemocnění, jako jsou kašel, horečka a dušnost, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením plicních funkcí mohou být prvními známkami syndromu akutní dechové tísně (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome). Léčbu filgrastimem je třeba přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Glomerulonefritida

U pacientů, jimž byl podáván filgrastim nebo pegfilgrastim, byla hlášena glomerulonefritida. Po snížení dávky nebo ukončení podávání filgrastimu nebo pegfilgrastimu se ale případy glomerulonefritidy obecně upravily. Doporučuje se monitorování stavu prostřednictvím vyšetření moči.

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě pozdní léčby život ohrožující, byl pozorován po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, a je charakterizován hypotenzí, hypoalbuminemií, otokem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se objeví příznaky syndromu kapilárního úniku, musí být pečlivě sledováni a musí přijímat standardní protišoková opatření, která mohou zahrnovat potřebu intenzivní péče (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání filgrastimu byly hlášeny obecně asymptomatické případy splenomegalie a ruptury sleziny u pacientů a normálních dárců. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné. Proto je nutno pečlivě sledovat velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). U dárců a/nebo pacientů, kteří hlásí bolesti v levém nadbříšku nebo v horní části levého ramena, je třeba pomýšlet na diagnózu ruptury sleziny. Bylo zjištěno, že snížení dávek filgrastimu zpomalilo nebo zastavilo progresi zvětšování sleziny u pacientů se závažnou chronickou neutropenií; u 3 % pacientů byla nutná splenektomie.

Růst maligních buněk

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

Myelodysplastický syndrom a chronická myeloidní leukémie

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo

s chronickou myeloidní leukémií nebyly stanoveny. Filgrastim v těchto případech proto není indikován. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

Akutní myeloidní leukémie

Protože údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukémií (AML) jsou omezené, je třeba filgrastim těmto pacientům podávat s opatrností. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s *de novo* akutní myeloidní leukémií ve věku <55 let s příznivými cytogenetickými parametry [t(8; 21), t(15; 17) a inv(16)] nebyly stanoveny.

Trombocytopenie

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena trombocytopenie. Počet trombocytů je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Je třeba zvážit dočasné přerušování léčby nebo snížení dávky filgrastimu u pacientů se závažnou chronickou neutropenií, u nichž se vyvinula trombocytopenie (počet trombocytů <100 x 10⁹/l).

Leukocytóza

Počty bílých krvinek 100 x 10⁹/l nebo vyšší byly pozorovány u méně než 5% pacientů s nádorovým onemocněním léčených filgrastimem v dávkách vyšších než 0,3 MU/kg/den (3 mikrogramy/kg/den). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo přičíst tomuto stupni leukocytózy. Se zřetelem k možným rizikům spojeným se závažnou leukocytózou je však třeba v průběhu terapie filgrastimem počet leukocytů v pravidelných intervalech sledovat. Jestliže počty leukocytů převýší hodnotu 50 x 10⁹/l po očekávaném nadíru, je nutno léčbu filgrastimem okamžitě přerušit. Při podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC je třeba podávání filgrastimu přerušit nebo snížit dávkování, jestliže počty leukocytů vystoupí nad > 70 x 10⁹/l.

Imunogenicita

Jako u všech terapeutických proteinů existuje i zde potenciál pro vznik imunogenicity. Rychlost tvorby protilátek proti filgrastimu je obecně nízká. Vazebné protilátky sice vznikají, jak se u všech biologických přípravků předpokládá, avšak v současné době nejsou spojovány s neutralizační aktivitou.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání hormonu G-CSF zdravým osobám i pacientům trpícím nádorovým onemocněním. Mezi pozorované příznaky patřila horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení hormonu G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Zvláštní upozornění a opatření související s komorbiditami

Zvláštní opatření při nosičství genu pro srpkovitou anémii a při srpkovité anémii

U pacientů s nosičstvím genu pro srpkovitou anémii nebo se srpkovitou anémií byly hlášeny při používání filgrastimu krize srpkovité anémie, v některých případech fatální. Při předepisování filgrastimu u pacientů s nosičstvím genu pro srpkovitou anémii nebo se srpkovitou anémií by lékaři měli postupovat opatrně.

Osteoporóza

Monitorování kostní denzity může být indikováno u pacientů se základními osteoporotickými chorobami kostí, kteří jsou kontinuálně léčeni filgrastimem déle než 6 měsíců.

Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec zavedených režimů dávkování.

Rizika spojená se zvýšenými dávkami chemoterapie

Zvláštní opatření je třeba při léčení pacientů vysokými dávkami chemoterapeutik, protože zlepšení výsledků léčby nádorů nebylo prokázáno a zvýšené dávky chemoterapeutických léčivých přípravků mohou vést ke zvýšeným projevům toxicity, včetně toxických účinků na srdce a plíce a účinků neurologických a dermatologických (viz informace o předepisování jednotlivých použitých chemoterapeutických léčivých přípravků).

Vliv chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivní chemoterapií. V případě možné léčby vyššími dávkami chemoterapeutik (např. plnými dávkami v předepsaném léčebném schématu) může být u pacienta zvýšeno riziko trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelně kontrolovat počet trombocytů a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat podávání jednoho chemoterapeutika nebo kombinace chemoterapeutik, o nichž je známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Bylo prokázáno, že použití filgrastimem mobilizovaných PBPC snižuje stupeň a dobu trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie u pacientů s karcinomem prsu a plic

V rámci postmarketingové observační studie byl pegfilgrastim, alternativní lék s G-CSF, ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií spojen s rozvojem myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů s karcinomem prsu a plic. Podobná souvislost mezi filgrastimem a MDS/AML nebyla pozorována. Nicméně pacienti s karcinomem prsu a plic mají být sledováni z hlediska známek a příznaků MDS/AML.

Jiná zvláštní opatření

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženými počty myeloidních progenitorových buněk nebyly studovány. Filgrastim primárně působí na prekursorů neutrofilů, takže se jeho účinek projeví zvýšením počtu neutrofilů. Proto u pacientů se sníženým počtem prekursorů může být odpověď neutrofilů slabší (např. u pacientů léčených extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u pacientů s kostní dření infiltrovanou tumorem).

Občas byly u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik následovanými transplantací hlášeny cévní poruchy včetně venookluzivního onemocnění a poruchy objemu tekutin.

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štepů proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod 4.8 and 5.1). Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými abnormálními nálezy při kostních skenech. To je třeba zvážit při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

Zvláštní opatření u pacientů podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace

Nejsou k dispozici žádná prospektivně randomizovaná srovnání dvou doporučených metod mobilizace (samotný filgrastim nebo filgrastim v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) u téže populace pacientů. Vzhledem ke stupni proměnlivosti mezi jednotlivými pacienty a laboratorními vyšetřeními buněk CD34⁺ je přímé srovnání mezi různými studiemi obtížné. Proto je obtížné doporučit optimální metodu. O výběru metody mobilizace je nutno uvažovat v souvislosti s celkovými cíli léčby u jednotlivých pacientů.

Předchozí expozice cytotoxickým látkám

U pacientů, kteří podstoupili velmi extenzivní myelosupresivní terapii, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg) ani ke zrychlení obnovy krevních destiček na stejnou úroveň.

Některé cytotoxické látky vykazují obzvláštní toxicitu vůči hemopoetickým progenitorovým buňkám a

mohou nepříznivě ovlivnit mobilizaci progenitorových buněk. Pokud jsou látky, jako např. melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina, dlouhodobě podávány před pokusy o mobilizaci progenitorových buněk, mohou výtěžek progenitorových buněk snížit. Ukázalo se však, že podávání melfalanu, karboplatiny nebo karmustinu (BCNU) spolu s filgrastimem je efektivní pro mobilizaci progenitorových buněk. Jestliže se předpokládá, že bude provedena transplantace progenitorových buněk z periferní krve, doporučuje se naplánovat mobilizaci kmenových buněk v časně fázi léčebného schématu pacienta. Zvláštní pozornost je potřeba věnovat počtu progenitorových buněk mobilizovaných u těchto pacientů před nasazením vysokých dávek chemoterapeutik. Jestliže výtěžky nejsou přiměřené podle kritérií uvedených výše, je třeba uvažovat o alternativních způsobech léčby nevyžadujících podporu progenitorových buněk.

Hodnocení výtěžků progenitorových buněk

Při hodnocení počtu progenitorových buněk získaných u pacientů léčených filgrastimem je třeba věnovat zvláštní pozornost metodě kvantifikace. Výsledky stanovení počtu buněk CD34⁺ pomocí průtokové cytometrie jsou rozdílné v závislosti na přesnosti použité metodologie, a proto je třeba interpretovat opatrně doporučení ohledně jejich počtů vycházejících ze studií provedených jinými laboratorními.

Statistická analýza vztahu mezi počtem reinfundovaných buněk CD34⁺ a rychlostí obnovy krevních destiček po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálního výtěžku $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg vychází z publikovaných zkušeností o případech, kdy bylo dosaženo přiměřené hematologické úpravy. Zdá se, že výtěžky vyšší než tento korelují s rychlejší obnovou, nižší výtěžky korelují s pomalejší obnovou.

Zvláštní opatření u normálních dárců podstupujících mobilizaci progenitorových buněk v periferní krvi

Mobilizace PBPC nepřináší normálním dárcům přímý klinický prospěch a má se o ní uvažovat pouze pro potřebu alogenní transplantace kmenových buněk.

O mobilizaci PBPC se má uvažovat pouze u dárců s normálními klinickými a laboratorními kritérii vhodnosti pro dárce kmenových buněk se zvláštním přihlédnutím k hematologickým hodnotám a infekčním nemocem.

Bezpečnost a účinnost filgrastimu nebyla stanovena u normálních dárců ve věku do 16 let nebo nad 60 let.

Po podávání filgrastimu a po leukaferéze byla u 35% studovaných osob pozorována přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$). Mezi těmito případy byly dva, kdy byl hlášen počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, který byl přičítán leukaferéze.

Jestliže je zapotřebí více než jedna leukaferéza, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům s počtem trombocytů před leukaferézou $< 100 \times 10^9/l$. Obecně se aferéza nesmí provádět při počtu trombocytů $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza se nesmí provádět u dárců, kteří užívají antikoagulanty, nebo kteří mají poruchy hemostázy.

Dárce, kteří dostávají G-CSF k mobilizaci PBPC, je třeba pravidelně sledovat, dokud se hematologické ukazatele nevrátí k normě.

Zvláštní opatření u příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem

Aktuální údaje naznačují, že imunologické interakce mezi alogenním štěpem PBPC a příjemcem mohou být ve srovnání s transplantací kostní dřeně spojeny se zvýšeným rizikem akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD).

Zvláštní opatření u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

Filgrastim se nesmí podávat pacientům se závažnou kongenitální neutropenií, u nichž se rozvine leukémie nebo kteří mají známky rozvoje leukémie.

Hodnoty krevního obrazu

Mohou se vyskytovat i jiné změny krevního obrazu, včetně anémie a přechodného zvýšení progenitorů myeloidních buněk, což vyžaduje pečlivé sledování krevního obrazu.

Transformace na leukémii nebo myelodysplastický syndrom

Je třeba věnovat zvláštní pozornost rozlišení diagnózy závažné chronické neutropenie od ostatních poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplazie a myeloidní leukémie. Před zahájením léčby je nutno vyšetřit kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a stanovením počtu trombocytů, vyhodnotit morfolologii kostní dřeně a karyotyp.

V klinickém hodnocení pacientů se závažnou chronickou neutropenií léčených filgrastimem se s nízkou četností (přibližně 3%) vyvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie. Tento vývoj byl pozorován pouze u pacientů s kongenitální neutropenií. MDS a leukémie jsou přirozené komplikace tohoto onemocnění a jejich souvislost s terapií filgrastimem je nejistá. U podskupiny přibližně 12 % pacientů, jejichž cytogenetické vyšetření bylo za výchozího stavu normální, byly později při rutinním opakovaném vyšetření nalezeny abnormality včetně monosomie 7. chromozomu. V současné době není jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů se závažnou chronickou neutropenií predisponuje pacienty k cytogenetickým abnormalitám, k transformaci v MDS nebo leukémii. Doporučuje se provádět morfologická a cytogenetická vyšetření kostní dřeně u pacientů v pravidelných intervalech (přibližně každých 12 měsíců).

Jiná zvláštní opatření

Je třeba vyloučit příčiny přechodné neutropenie, jako jsou například virové infekce.

Hematurie byla častá a u malého počtu pacientů se objevila proteinurie. Je třeba sledovat výskyt těchto příhod pomocí pravidelného vyšetření moči.

Bezpečnost a účinnost přípravku u novorozenců a pacientů s autoimunitní neutropenií nebyly stanoveny.

Zvláštní opatření u pacientů s infekcí HIV

Hodnoty krevního obrazu

Absolutní počet neutrofilů (ANC) je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Někteří pacienti mohou na úvodní dávku filgrastimu reagovat velmi rychle a značným zvýšením počtu neutrofilů. Doporučuje se během prvních 2 až 3 dnů podávání filgrastimu měřit ANC denně. Potom se doporučuje měřit ANC minimálně dvakrát týdně po dobu prvních dvou týdnů a poté v průběhu udržovací léčby jednou týdně nebo jednou za dva týdny. V průběhu intermitentního dávkování 30 MU/den (300 mikrogramů/den) filgrastimu se mohou u pacientů objevit značné výkyvy v hodnotách ANC. Aby se zjistila minimální hodnota ANC neboli nadir u pacienta, doporučuje se odebírat vzorky krve pro určení ANC bezprostředně před plánovanou dávkou filgrastimu.

Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčiv

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivními léčivými přípravky. V případě možné léčby vyššími dávkami nebo větším počtem těchto léčivých přípravků spolu s léčbou filgrastimem může být u pacienta zvýšeno riziko vývoje trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelné sledování krevního obrazu (viz výše).

Infekce a maligní onemocnění způsobující myelosupresi

Neutropenie může být vyvolána oportunními infekcemi infiltrujícími kostní dřeň, jako je například komplex *Mycobacterium avium*, nebo malignitami infiltrujícími kostní dřeň, například lymfomem. U pacientů se známou infiltrací kostní dřeně infekcemi nebo malignitou je potřeba kromě podávání filgrastimu pro léčbu neutropenie zvážit vhodnou léčbu základního onemocnění. Účinky filgrastimu na

neutropenii vyvolanou infekcí nebo malignitou infiltrující kostní dřeň nebyly dostatečně stanoveny.

Všichni pacienti

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sorbitolu. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento léčivý přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Chráníč jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného týž den jako myelosupresivní cytotoxická chemoterapie nebyly definitivně stanoveny. Vzhledem k citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii se nedoporučuje použití filgrastimu v době 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a 5-fluorouracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena.

Možné interakce s jinými hemopoetickými růstovými faktory a cytokiny dosud nebyly v klinických hodnoceních studovány.

Protože lithium zvyšuje uvolňování neutrofilů, je pravděpodobné, že lithium zesiluje účinek filgrastimu. Ačkoli tato interakce nebyla dosud formálně studována, není k dispozici důkaz, že by byla škodlivá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání filgrastimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. U králíků byl pozorován zvýšený výskyt ztráty embrya při dávkách mnohonásobně vyšších než je klinická expozice a při výskytu toxicity pro matku (viz bod 5.3). V literatuře byl popsán prokázaný transplacentární průnik filgrastimu u těhotných žen.

Podávání filgrastimu se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se filgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání filgrastimu.

Fertilita

Filgrastim neměl dopad na reprodukční výkon nebo fertilitu samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Filgrastim má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání filgrastimu se mohou vyskytnout závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky, které se mohou během léčby filgrastimem vyskytnout, zahrnují anafylaktickou reakci, závažné plicní nežádoucí příhody (včetně intersticiální pneumonie a syndromu akutní dechové tísně), syndrom kapilárního úniku, závažnou splenomegálii/rupturu sleziny, transformaci na myelodysplastický syndrom nebo leukémii u pacientů se závažnou chronickou neutropenií, reakci štěpu proti hostiteli u pacientů podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně nebo transplantaci progenitorových buněk z periferní krve a krizi srpkovité anémie u pacientů se srpkovitou anémií.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou pyrexie, muskuloskeletální bolest (jež zahrnuje bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest v končetinách, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest krku), anémie, zvracení a nauzeu. V klinických hodnoceních u pacientů s nádorovým onemocněním byla muskuloskeletální bolest mírná až středně těžká u 10 % pacientů a těžká u 3 % pacientů.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Údaje v níže uvedených tabulkách popisují nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních a spontánně. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému dle MedDRA	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)
Infekce a infestace		Sepse Bronchitida Infekce horních cest dýchacích Infekce močových cest		
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Anémie ^e	Splenomegalie ^a Hemoglobin snížený ^e	Leukocytóza ^a	Ruptura sleziny ^a Srpkovitá anémie s krizí
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita Hypersenzitivita na léčivou látku ^a Reakce štetu proti hostiteli ^b	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu ^a Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	Hyperurikémie Zvýšená kyselina močová v krvi	Snížení glukózy v krvi Pseudodna ^a (pyrofosfátová chondrokalcinóza) Poruchy objemu tekutin
Psychiatrické poruchy		Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a	Závrať Hypestezie Parestezie		
Cévní poruchy		Hypertenze Hypotenze	Venookluzivní onemocnění ^d	Syndrom kapilárního úniku ^a Aortitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Dušnost Kašel ^a Orofaryngeální bolest ^{a, e} Epistaxe	Syndrom akutní dechové tísně ^a Respirační selhání ^a Plicní edém ^a Plicní krvácení Intersticiální plicní nemoc ^a	

Třída orgánového systému dle MedDRA	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)
			Plicní infiltráty ^a Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^{a, e} Zvracení ^{a, e} Nevolnost ^a	Bolest úst Zácpa ^e		
Poruchy jater a žlučových cest		Hepatomegalie Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená aspartátaminotransferáza Gamaglutamyltransferáza zvýšená	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie ^a	Vyrážka ^a Erytém	Makulopapulózní vyrážka	Kožní vaskulitida ^a Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^c	Svalové spasmy	Osteoporóza	Kostní denzitometrie snižená Exacerbace revmatoidní artritidy
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Hematurie	Proteinurie	Glomerulonefritida Močové abnormality
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^a Zánět sliznic ^a Pyrexie	Bolesti na hrudníku ^a Bolest ^a Astenie ^a Malátnost ^e Periferní edém ^e	Reakce v místě injekce	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Transfuzní reakce ^e		

^aViz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“

^bU pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“)

^cZahrnuje bolesti kostí, bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti svalů, bolesti v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti hrudníku, bolesti šíje

^dPřípady byly pozorovány po uvedení na trh u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

^eNežádoucí příhody s vyšší incidencí u pacientů léčených filgrastimem ve srovnání s pacienty, jimž bylo podáváno placebo, a související s následky základního nádorového onemocnění nebo cytotoxické chemoterapie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita

U pacientů byly v klinických hodnoceních a po uvedení na trh hlášeny hypersenzitivní reakce, jako je anafylaxe, vyrážka, kopřivka, angioedém, dušnost a hypotenze, vyskytující se na začátku léčby filgrastimem nebo v jejím průběhu. Obecně byly hlášeny častěji po intravenózním podání. V některých případech se příznaky po opětovném podání objevily znovu, což svědčí pro příčinnou souvislost. Filgrastim by měl být trvale vysazen u pacientů, u nichž se objevily závažné alergické reakce.

Plicní nežádoucí účinky

V klinických studiích a po uvedení na trh byly v některých případech hlášeny plicní nežádoucí účinky, jako například intersticiální plicní nemoc, plicní edém a plicní infiltráty, v některých případech s následným respiračním selháním nebo se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), které mohou být fatální (viz bod 4.4).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání filgrastimu byly hlášeny případy splenomegalie a ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální (viz bod 4.4).

Syndrom kapilárního úniku

Při použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku. K tomu došlo obecně u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, sepsí, pacientů, kteří užívali větší množství chemoterapeutik nebo kteří prodělávali aferézu (viz bod 4.4).

Kožní vaskulitida

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena kožní vaskulitida. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů používajících filgrastim není znám. Kožní vaskulitida byla při dlouhodobém používání hlášena u 2 % pacientů se závažnou chronickou neutropenií.

Leukocytóza

Po podání filgrastimu byla u 41 % normálních dárců pozorována leukocytóza (počet bílých krvinek $>50 \times 10^9/l$) a přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $<100 \times 10^9/l$) a leukaferéza byla uváděna u 35 % dárců (viz bod 4.4).

Sweetův syndrom

Byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní neutrofilní dermatózy).

Pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza)

U pacientů se zhoubnými nádory léčených filgrastimem byla zaznamenána pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza).

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Údaje získané z klinických studií s filgrastimem u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií, což nenaznačuje žádné rozdíly ve farmakokinetice filgrastimu související s věkem. Jedinou shodně hlášenou nežádoucí příhodou byla bolest svalů a kostí, která se neliší od zkušenosti u dospělé populace.

Pro další posouzení použití filgrastimu u pediatrických subjektů není k dispozici dostatek údajů.

Jiné zvláštní populace

Použití u starších pacientů

Žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti nebyly pozorovány mezi subjekty nad 65 let ve srovnání s mladšími dospělými (> 18 let) léčenými cytotoxickou chemoterapií a v klinické praxi nebyly zjištěny rozdíly v odpovědích mezi staršími a mladšími dospělými pacienty. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyhodnocení použití filgrastimu u starších pacientů pro jiné schválené indikace přípravku Grastofil.

Pediatrickí pacienti se závažnou chronickou neutropenií

U pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií, kterým byl dlouhodobě podáván filgrastim, byly hlášeny případy snížené denzity kostní tkáně a osteoporózy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem Grastofil nebyly stanoveny. Ukončení léčby filgrastimem obvykle vede k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% během 1 až 2 dní, s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, faktory stimulující kolonie, ATC kód: L03AA02

Grastofil je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamické účinky

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje produkci a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Přípravek Grastofil, který obsahuje r-metHuG-CSF (filgrastim), vyvolává během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi a mírné zvýšení monocytů. U některých pacientů se závažnou chronickou neutropenií může filgrastim také vyvolat mírné zvýšení počtu cirkulujících eosinofilů a bazofilů nad výchozí hodnoty; někteří z těchto pacientů mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před léčením. Zvýšení počtu neutrofilů je při doporučeném dávkování závislé na dávce. Neutrofily vytvářené v odpovědi na filgrastim mají normální nebo zvýšenou funkci, jak se ukázalo v testech chemotaktických a fagocytárních funkcí. Po ukončení léčby filgrastimem dochází během 1 až 2 dní k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

Použití filgrastimu u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií významně snižuje incidenci, závažnost a trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Terapie filgrastimem významně zkracuje trvání febrilní neutropenie, podávání antibiotik a hospitalizaci po indukční chemoterapii pro akutní myeloidní leukémii nebo po myeloablativní léčbě s následnou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a zdokumentovaných infekcí nebyla snížena v žádné z těchto skupin pacientů. Trvání horečky u pacientů s myeloablativní terapií s následnou transplantací kostní dřeně nebylo zkráceno.

Použití filgrastimu, buď samotného, anebo po chemoterapii, mobilizuje hemopoetické kmenové buňky do periferní krve. Tyto autologní PBPC lze odebrat a infundovat zpět po terapii vysokými dávkami cytotoxických látek, a to buď namísto transplantace kostní dřeně, anebo jako její doplněk. Infúze

PBPC urychluje obnovu krvetvorby snížením trvání rizika krvácivých komplikací a snížením potřeby transfuzí trombocytů. U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem docházelo k významně rychlejšímu hematologickému zotavení, což v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně vedlo k významnému zkrácení doby do obnovy hodnot trombocytů bez podpory.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící užívání G-CSF po transplantaci alogenní kostní dřeně u pacientů s akutní leukémií naznačila při podání G-CSF zvýšené riziko reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), mortality související s léčbou (TRM, treatment related mortality) a mortality. V samostatné mezinárodní retrospektivní studii u pacientů s akutní a chronickou myeloidní leukémií nebyl prokázán žádný vliv na riziko reakce štěpu proti hostiteli, mortalitu související s léčbou ani na mortalitu. Metaanalýza studií alogenní transplantace, včetně výsledků 9 prospektivních randomizovaných klinických hodnocení, 8 retrospektivních studií a 1 studie s kontrolovanými případy, nezjistila žádný vliv na riziko akutní reakce štěpu proti hostiteli, chronické reakce štěpu proti hostiteli ani na časnou mortalitu související s léčbou.

Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a mortality související s léčbou (TRM) po léčbě G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Délka trvání studie	N	Akutní GvHD II. – IV. stupně	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Mezinárodní retrospektivní studie (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analýza obsahuje studie zahrnující transplantaci kostní dřeně během tohoto období; některé studie použily GM-CSF

^b Analýza zahrnuje pacienty, kteří během tohoto období obdrželi transplantaci kostní dřeně

Použití filgrastimu pro mobilizaci PBPC u normálních dárců před transplantací alogenních PBPC

U normálních dárců dávka 10 mikrogramů/kg/den podávána subkutánně v průběhu 4-5 po sobě následujících dnů umožňuje odběr $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg příjemcovy tělesné hmotnosti od většiny dárců po dvou leukaferézách.

Použití filgrastimu u pacientů, dětí nebo dospělých, se závažnou chronickou neutropenií (závažnou kongenitální, cyklickou a idiopatickou neutropenií) vede k setrvalému zvýšení absolutního počtu neutrofilů v periferní krvi a snížení počtu infekcí a souvisejících příhod.

Použití filgrastimu u pacientů s infekcí HIV udržuje normální počty neutrofilů, což umožňuje podávání antivirových a/nebo jiných myelosupresivních léčivých přípravků podle plánovaného rozpisu. Nejsou důkazy o tom, že by u pacientů s infekcí HIV léčených filgrastimem byla zvýšena replikace HIV.

Stejně jako u jiných hematopoetických růstových faktorů vykazoval G-CSF *in vitro* stimulační vlastnosti na lidské endoteliální buňky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání doporučených dávek se sérové koncentrace po dobu 8 až 16 hodin udržovaly nad 10 ng/ml.

Distribuce

Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

Eliminace

Bylo prokázáno, že po intravenózním i subkutánním podání se clearance filgrastimu řídí farmakokinetikou prvního řádu. Poločas eliminace filgrastimu z krevního séra je přibližně 3,5 hodiny, přičemž clearance je přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální infuze filgrastimu po dobu až 28 dní u pacientů zotavujících se po autologní transplantaci kostní dřeně nevedla ke známým akumulaci léku a poločasy eliminace byly srovnatelné.

Linearita

Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace bez ohledu na to, zda je podán intravenózně nebo subkutánně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Filgrastim byl zkoumán ve studiích toxicity po opakovaných dávkách v trvání až 1 rok, které prokázaly změny, jež lze přisoudit očekávaným farmakologickým účinkům včetně zvyšování počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární granulopoezy a zvětšení sleziny. Všechny tyto změny byly po ukončení léčby reverzibilní.

Účinky filgrastimu na prenatální vývoj byly sledovány u potkanů a králíků. Intravenózní podání filgrastimu králíkům (80 µg/kg/den) v období organogeneze působilo na matku toxicky a vedlo ke zvýšení počtu samovolných abortů a postimplantačních ztrát; pozorováno bylo rovněž snížení počtu živých zvířat ve vrhu a nižší hmotnost plodu.

Srovnatelné nálezy a zvýšený výskyt malformací plodu byly zaznamenány na základě hlášení u jiného přípravku obsahujícího filgrastim podobného přípravku Grastofil při dávce 100 µg/kg/den, což je dávka toxická pro matku, odpovídající přibližně 50-90násobku systémové expozice pozorované u pacientů léčených klinickou dávkou 5 µg/kg/den. Dávka bez pozorovaného nežádoucího účinku na embryo-fetální toxicitu činila v této studii 10 µg/kg/den, což odpovídá přibližně 3-5násobku systémové expozice pozorované u pacientů léčených klinickou dávkou.

U březích samic potkanů nebyla při dávkách až 575 µg/kg/den pozorována žádná mateřská ani fetální toxicita. Potomci potkanů, jimž byl podáván filgrastim během perinatálního a laktčního období, vykazovali opoždění externí diferenciaci a zpomalení růstu (≥ 20 µg/kg/den) a také mírně sníženou míru přežití (100 µg/kg/den).

U filgrastimu nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců nebo samic potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ledová kyselina octová
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Naředěný filgrastim se může adsorbovat na sklo a plasty.

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita při používání naředěných roztoků připravených pro injekci/infuzi po dobu 24 hodin při teplotách 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska je třeba použít roztok ihned. Pokud není přípravek okamžitě použit, je za časové intervaly při uchovávání naředěných roztoků a podmínky před použitím odpovědný uživatel. Za normálních okolností nesmí být překročena doba 24 hodin při teplotách 2 °C až 8 °C, pokud nebylo ředění prováděno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud omylem dojde k jednorázovému vystavení teplotám pod bodem mrazu, není stabilita přípravku Grastofil nepříznivě ovlivněna. Jestliže expozice trvala déle než 24 hodin nebo přípravek Grastofil více než jednou zmrznul, nesmí být používán.

Během doby použitelnosti přípravku a pro účely ambulantního použití může pacient přípravek Grastofil vyjmout z chladničky a uchovávat jej při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce až 15 dní. Na konci tohoto období nesmí být přípravek vrácen do chladničky a musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka ze skla typu I s trvale nasazenou jehlou z nerezové oceli, na těle stříkačky vytištěná stupnice 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Chránič jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní pryž (latex, viz bod 4.4). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Velikost balení: Krabičky obsahují 1 nebo 5 předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je třeba, může se Grastofil naředit 5% (50 mg/ml) injekčním/infuzním roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci méně než 0,2 MU/ml (2 mikrogramy/ml).

Roztok je třeba před použitím prohlédnout. Použít lze pouze čirý roztok bez částic. Netřepte.

Pro pacienty léčené filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, Human Serum Albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném objemu 20 ml, který má být podán injekcí, by celkové dávky

filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) měly být použity až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Grastofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou Grastofilem předplněné injekční stříkačky určeny pouze k jednorázovému použití.

Pokud je naředěn v 5% roztoku glukózy, je Grastofil kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/877/001

EU/1/13/877/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. října 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 4. října 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Grastofil 48 MU/0,5 ml, injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 48 milionů jednotek (MU) (480 mikrogramů) v 0,5 ml (0,960 mg/ml) injekčního/infuzního roztoku.

Filgrastim je rekombinantní methionyl faktoru stimulujícího kolonie lidských granulocytů produkovaný v *Escherichia coli* (BL21) rekombinantní DNA technologií

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Grastofil je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavěšenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně, u kterých je zvažováno zvýšené riziko těžké prolongované neutropenie.

Bezpečnost a účinnost přípravku Grastofil jsou podobné u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Přípravek Grastofil je indikován k mobilizaci progenitorových buněk z periferní krve (PBPC).

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

Přípravek Grastofil je určen k léčbě perzistentní neutropenie (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacientů s pokročilou formou HIV infekce pro snížení rizika bakteriálních infekcí v případě, kdy nejsou vhodné jiné možnosti léčby neutropenie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Grastofil smí být prováděna pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou faktorem stimulujícím kolonie granulocytů (G-CSF) a hematologické zkušenosti a které má potřebné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferézy je třeba provádět ve

spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto oboru přijatelné zkušenosti a které umí správně provádět monitorování hemopoetických progenitorových buněk.

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Dávkování

Doporučená dávka Grastofilu je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den). První dávka přípravku Grastofil má být podána nejdříve 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. V randomizovaných klinických hodnoceních byla používána podkožní dávka 230 mikrogramů/m²/den (4,0 až 8,4 mikrogramů/kg/den).

Každodenní podávání přípravku Grastofil má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů (tzv. nadír) a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozmezí. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávaná doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukční a konsolidační léčbě akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použité cytotoxické chemoterapie.

U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií lze v typickém případě pozorovat přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1-2 dny po zahájení terapie Grastofilem. Pro setrvalou terapeutickou odpověď se však podávání přípravku Grastofil nemá ukončit dříve, než je překonán očekávaný nadír neutrofilů a než se počet neutrofilů vrátí do normálního rozmezí. Předčasné přerušení terapie přípravkem Grastofil před dobou očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů se nedoporučuje.

Způsob podání

Grastofil lze podávat denně jako subkutánní injekci nebo denně jako 30 minutovou intravenózní infuzi ředěnou 5% roztokem glukózy (viz bod 6.6). Ve většině případů se dává přednost subkutánnímu podání. Studie s podáním jedné dávky naznačuje, že při intravenózním podání se může zkrátit trvání účinku. Klinický význam tohoto nálezu pro podávání více dávek není jasný. Volba způsobu podání by měla záležet na individuálních klinických okolnostech.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Dávkování

Doporučená počáteční dávka přípravku Grastofil je 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den). První dávka Grastofilu má být podávána nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a alespoň 24 hodin po injekci/infuzi kostní dřeně.

Po překonání nadíru neutrofilů je třeba vytitrovat denní dávku Grastofilu v závislosti na odpovědi neutrofilů takto:

Absolutní počet neutrofilů (ANC)	Úprava dávky přípravku Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l po dobu 3 po sobě následujících dní	Snížit na 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den)
Poté, jestliže ANC zůstává > 1 x 10 ⁹ /l po další 3 po sobě následující dni	Ukončit podávání Grastofilu
Jestliže ANC v průběhu léčby poklesne na < 1,0 x 10 ⁹ /l, znovu zvýšte dávku Grastofilu podle výše uvedeného postupu.	
ANC = absolutní počet neutrofilů	

Způsob podání

Grastofil lze podávat jako 30minutovou nebo 24hodinovou intravenózní injekci/infuzi či jako kontinuální 24hodinovou subkutánní injekci/infuzi. Přípravek Grastofil se má naředit 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

K mobilizaci progenitorových buněk v periferní krvi (PBPC) - pacienti, kteří podstupují myelosupresivní nebo myeloablativní léčbu, následovanou autologní transplantací PBPC

Dávkování

Doporučená dávka samostatně podávaného Grastofilu k mobilizaci PBPC je 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den) po 5-7 po sobě následujících dní. Načasování leukaferézy: lze provést jednu nebo dvě leukaferézy 5 a 6 den, což často dostačuje. Někdy mohou být nutné další leukaferézy. Přípravek Grastofil by měl být podáván až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka přípravku Grastofil k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den) podávaných od prvního dne po ukončení chemoterapie až do doby, kdy již je překročen očekávaný nadir neutrofilů a kdy se počet neutrofilů navrátil do normálního rozmezí. Leukaferézu je třeba provádět v období, kdy se ANC zvyšuje z $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientů, kteří nepodstoupili extenzivní chemoterapii, často dostačuje jediná leukaferéza. Někdy se doporučují další leukaferézy.

Způsob podání

Grastofil k mobilizaci PBPC při použití samostatně podávaného Grastofilu

Přípravek Grastofil lze podávat jako 24hodinovou subkutánní kontinuální infuzi nebo subkutánní injekci. Pro injekci/infuzi se má Grastofil naředit 20 ml 5% roztok glukózy (viz bod 6.6).

Grastofil k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii

Přípravek Grastofil se má podávat subkutánní injekcí.

K mobilizaci PBPC - normální dárce před alogenní transplantací PBPC

Dávkování

K mobilizaci PBPC u normálních dárců se přípravek Grastofil podává v dávce 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den) po dobu 4-5 po sobě následujících dní. Leukaferéza by měla být zahájena 5 den a má pokračovat do 6 dne, pokud je to nutné k odběru 4×10^6 buněk CD34⁺/kg tělesné hmotnosti příjemce.

Způsob podání

Přípravek Grastofil se má podávat subkutánní injekcí.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Dávkování

Kongenitální neutropenie: Doporučená počáteční dávka je 1,2 MU/kg/den (12 mikrogramů/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně. Idiopatická nebo cyklická neutropenie: Doporučená počáteční dávka je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Úprava dávkování: Přípravek Grastofil by měl být podáván denně subkutánní injekcí, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty více než $1,5 \times 10^9/l$ a dokud na těchto hodnotách nemůže být udržen. Po dosažení odpovědi je třeba stanovit nejnižší účinnou dávku k udržení tohoto počtu neutrofilů. Pro udržení přiměřeného počtu neutrofilů je nutné dlouhodobé každodenní podávání. Po jednom až dvou týdnech léčby se počáteční dávka může zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na pacientově odpovědi. Pak lze dávku individuálně upravovat každé 1-2 týdny tak, aby se udržel

průměrný počet neutrofilů mezi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rychlejší zvyšování dávky lze zvážit u pacientů s těžkými infekcemi. V klinických studiích 97% pacientů, kteří na léčbu reagovali, dosáhlo kompletní odpovědi při dávkách $\leq 2,4$ MU/kg/den (24 mikrogramů/kg/den). Dlouhodobá bezpečnost podávání Grastofilu v dávkách vyšších než 2,4 MU/kg/den (24 mikrogramů/kg/den) u pacientů s se závažnou chronickou neutropenií nebyla stanovena.

Způsob podání

Kongenitální, idiopatická nebo cyklická neutropenie: Grastofil se má podávat subkutánní injekcí.

Pacienti s infekcí HIV

Dávkování

Pro dosažení zvratu neutropenie

Doporučená počáteční dávka Grastofilu je 0,1 MU/kg/den (1 mikrogram/kg/den) s titrací až do maxima 0,4 MU/kg/den (4 mikrogramy/kg/den), dokud není dosaženo normálního počtu neutrofilů a dokud nemůže být tento počet zachován ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických studiích, > 90% pacientů odpovídalo na tyto dávky a dosáhlo reverze neutropenie v mediánu 2 dní.

U malého počtu pacientů (< 10%) byly k dosažení reverze neutropenie nutné dávky až do 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den).

Pro udržení normálních počtů neutrofilů

Po dosažení zvratu neutropenie je třeba stanovit minimální účinnou dávku pro udržení normálního počtu neutrofilů. Doporučuje se úprava počáteční dávky na podávání dávky 30 MU/den (300 mikrogramů/den) obden. V závislosti na pacientově ANC může být nutná další úprava dávky k udržení počtu neutrofilů na úrovni $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla nutná dávka 30 MU/den (300 mikrogramů/den) 1-7 dní v týdnu, aby se ANC udržel na $> 2,0 \times 10^9/l$, s mediánem frekvence dávkování 3 dny v týdnu. Pro udržení $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ může být potřebné dlouhodobé podávání.

Způsob podání

Reverzibilní neutropenie nebo udržování normálního počtu neutrofilů: Přípravek Grastofil se má podávat subkutánní injekcí.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

Klinické studie s filgrastimem se sice zúčastnil menší počet pacientů v pokročilém věku, ale zvláštní studie nebyly provedeny v této skupině, a proto nemohou být stanovena žádná specifická doporučení pro dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin/jater

Studie filgrastimu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater ukazují, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil jako u normálních jedinců. Za těchto okolností není nutná úprava dávek.

Použití u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií a nádorovým onemocněním

Šedesát pět procent pacientů léčených v programu klinického hodnocení při závažné chronické neutropenii bylo mladších než 18 let. V této věkové skupině, která zahrnovala většinu pacientů s kongenitální neutropenií, byla účinnost léčby zřejmá. Mezi profily bezpečnosti u pediatrických pacientů léčených pro závažnou chronickou neutropenii nebyly zaznamenány žádné rozdíly.

Údaje získané z klinických studií u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí a dospívajících léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučená dávka u pediatrických pacientů je stejná jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dohledatelnost

Ke zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků je zapotřebí zřetelně zaznamenat název a číslo šarže podaného léčivého přípravku.

Zvláštní upozornění a opatření v rámci všech indikací

Hypersenzitivita

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena hypersenzitivita včetně anafylaktických reakcí, a to při úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou musí být podávání filgrastimu trvale ukončeno. Filgrastim nesmí být podáván pacientům s hypersenzitivitou na filgrastim nebo pegfilgrastim v anamnéze.

Plicní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, zejména intersticiální plicní onemocnění. U pacientů s nedávným výskytem plicních infiltrátů nebo pneumonie v anamnéze může být riziko vyšší. Vznik známek plicního onemocnění, jako jsou kašel, horečka a dušnost, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením plicních funkcí mohou být prvními známkami syndromu akutní dechové tísně (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome). Léčbu filgrastimem je třeba přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Glomerulonefritida

U pacientů, jimž byl podáván filgrastim nebo pegfilgrastim, byla hlášena glomerulonefritida. Po snížení dávky nebo ukončení podávání filgrastimu nebo pegfilgrastimu se ale případy glomerulonefritidy obecně upravily. Doporučuje se monitorování stavu prostřednictvím vyšetření moči.

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě pozdní léčby život ohrožující, byl pozorován po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, a je charakterizován hypotenzí, hypoalbuminémií, otokem a hemokoncetrací. Pacienti, u kterých se objeví příznaky syndromu kapilárního úniku musí být pečlivě sledováni a musí přijímat standardní protišoková opatření, která mohou zahrnovat potřebu intenzivní péče (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání filgrastimu byly hlášeny obecně asymptomatické případy splenomegalie a ruptury sleziny u pacientů a normálních dárců. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné. Proto je nutno pečlivě sledovat velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). U dárců a/nebo pacientů, kteří hlásí bolesti v levém nadbříšku nebo v horní části levého ramena, je třeba pomýšlet na diagnózu ruptury sleziny. Bylo zjištěno, že snížení dávek filgrastimu zpomalilo nebo zastavilo progresi zvětšování sleziny u pacientů se závažnou chronickou neutropenií; u 3 % pacientů byla nutná splenektomie.

Růst maligních buněk

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

Myelodysplastický syndrom a chronická myeloidní leukémie

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo s chronickou myeloidní leukémií nebyly stanoveny. Filgrastim v těchto případech proto není indikován. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

Akutní myeloidní leukémie

Protože údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukémií (AML) jsou omezené, je třeba filgrastim těmto pacientům podávat s opatrností. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s *de novo* akutní myeloidní leukémií ve věku <55 let s příznivými cytogenetickými parametry [t(8; 21), t(15; 17) a inv(16)] nebyly stanoveny.

Trombocytopenie

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena trombocytopenie. Počet trombocytů je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Je třeba zvážit dočasné přerušení léčby nebo snížení dávky filgrastimu u pacientů se závažnou chronickou neutropenií, u nichž se vyvinula trombocytopenie (počet trombocytů <100 x 10⁹/l).

Leukocytóza

Počty bílých krvinek 100 x 10⁹/l nebo vyšší byly pozorovány u méně než 5% pacientů s nádorovým onemocněním léčených filgrastimem v dávkách vyšších než 0,3 MU/kg/den (3 mikrogramy/kg/den). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo přičíst tomuto stupni leukocytózy. Se zřetelem k možným rizikům spojeným se závažnou leukocytózou je však třeba v průběhu terapie filgrastimem počet leukocytů v pravidelných intervalech sledovat. Jestliže počty leukocytů převýší hodnotu 50 x 10⁹/l po očekávaném nadiru, je nutno léčbu filgrastimem okamžitě přerušit. Při podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC je třeba podávání filgrastimu přerušit nebo snížit dávkování, jestliže počty leukocytů vystoupí nad > 70 x 10⁹/l.

Imunogenicitá

Jako u všech terapeutických proteinů existuje i zde potenciál pro vznik imunogenicity. Rychlost tvorby protilátek proti filgrastimu je obecně nízká. Vazebné protilátky sice vznikají, jak se u všech biologických přípravků předpokládá, avšak v současné době nejsou spojovány s neutralizační aktivitou.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání hormonu G-CSF zdravým osobám i pacientům trpícím nádorovým onemocněním. Mezi pozorované příznaky patřila horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení hormonu G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Zvláštní upozornění a opatření související s komorbiditami

Zvláštní opatření při nosičství genu pro srpkovitou anémii a při srpkovité anémii

U pacientů s nosičstvím genu pro srpkovitou anémii nebo se srpkovitou anémií byly hlášeny při používání filgrastimu krize srpkovité anémie, v některých případech fatální. Při předepisování filgrastimu u pacientů s nosičstvím genu pro srpkovitou anémii nebo se srpkovitou anémií by lékaři měli postupovat opatrně.

Osteoporóza

Monitorování kostní denzity může být indikováno u pacientů se základními osteoporotickými chorobami kostí, kteří jsou kontinuálně léčeni filgrastimem déle než 6 měsíců.

Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec zavedených

režimů dávkování.

Rizika spojená se zvýšenými dávkami chemoterapie

Zvláštní opatření je třeba při léčení pacientů vysokými dávkami chemoterapeutik, protože zlepšení výsledků léčby nádorů nebylo prokázáno a zvýšené dávky chemoterapeutických léčivých přípravků mohou vést ke zvýšeným projevům toxicity, včetně toxických účinků na srdce a plíce a účinků neurologických a dermatologických (viz informace o předepisování jednotlivých použitých chemoterapeutických léčivých přípravků).

Vliv chemoterapie na erytrocyty a krevní trombocyty

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivní chemoterapií. V případě možné léčby vyššími dávkami chemoterapeutik (např. plnými dávkami v předepsaném léčebném schématu) může být u pacienta zvýšeno riziko trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelně kontrolovat počet trombocytů a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat podávání jednoho chemoterapeutika nebo kombinace chemoterapeutik, o nichž je známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Bylo prokázáno, že použití filgrastimem mobilizovaných PBPC snižuje stupeň a dobu trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie u pacientů s karcinomem prsu a plic

V rámci postmarketingové observační studie byl pegfilgrastim, alternativního léku G-CSF, ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií spojen s rozvojem myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů s karcinomem prsu a plic. Podobná souvislost mezi filgrastimem a MDS/AML nebyla pozorována. Nicméně pacienti s karcinomem prsu a plic mají být sledováni z hlediska známek a příznaků MDS/AML.

Jiná zvláštní opatření

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženými počty myeloidních progenitorových buněk nebyly studovány. Filgrastim primárně působí na prekurzory neutrofilů, takže se jeho účinek projeví zvýšením počtu neutrofilů. Proto u pacientů se sníženým počtem prekurzorů může být odpověď neutrofilů slabší (např. u pacientů léčených extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u pacientů s kostní dřeně infiltrovanou tumorem).

Občas byly u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik následovanými transplantací hlášeny cévní poruchy včetně venookluzivního onemocnění a poruchy objemu tekutin.

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štetu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod 4.8 and 5.1).

Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými abnormálními nálezy při kostních skenech. To je třeba zvážit při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

Zvláštní opatření u pacientů podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace

Nejsou k dispozici žádná prospektivně randomizovaná srovnání dvou doporučených metod mobilizace (samotný filgrastim nebo filgrastim v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) u těžce populace pacientů. Vzhledem ke stupni proměnlivosti mezi jednotlivými pacienty a laboratorními vyšetřeními buněk CD34⁺ je přímé srovnání mezi různými studiemi obtížné. Proto je obtížné doporučit optimální metodu. O výběru metody mobilizace je nutno uvažovat v souvislosti s celkovými cíli léčby u jednotlivých pacientů.

Předchozí expozice cytotoxickým látkám

U pacientů, kteří podstoupili velmi extenzivní myelosupresivní terapii, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg) ani ke

zrychlení obnovy krevních destiček na stejnou úroveň.

Některé cytotoxické látky vykazují obzvláštní toxicitu vůči hemopoetickým progenitorovým buňkám a mohou nepříznivě ovlivnit mobilizaci progenitorových buněk. Pokud jsou látky, jako např. melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina, dlouhodobě podávány před pokusy o mobilizaci progenitorových buněk, mohou výtěžek progenitorových buněk snížit. Ukázalo se však, že podávání melfalanu, karboplatiny nebo karmustinu (BCNU) spolu s filgrastimem je efektivní pro mobilizaci progenitorových buněk. Jestliže se předpokládá, že bude provedena transplantace progenitorových buněk z periferní krve, doporučuje se naplánovat mobilizaci kmenových buněk v časně fázi léčebného schématu pacienta. Zvláštní pozornost je potřeba věnovat počtu progenitorových buněk mobilizovaných u těchto pacientů před nasazením vysokých dávek chemoterapeutik. Jestliže výtěžky nejsou přiměřené podle kritérií uvedených výše, je třeba uvažovat o alternativních způsobech léčby nevyžadujících podporu progenitorových buněk.

Hodnocení výtěžků progenitorových buněk

Při hodnocení počtu progenitorových buněk získaných u pacientů léčených filgrastimem je třeba věnovat zvláštní pozornost metodě kvantifikace. Výsledky stanovení počtu buněk CD34⁺ pomocí průtokové cytometrie jsou rozdílné v závislosti na přesnosti použité metodologie, a proto je třeba interpretovat opatrně doporučení ohledně jejich počtů, vycházejících ze studií provedených jinými laboratorními.

Statistická analýza vztahu mezi počtem reinfundovaných buněk CD34⁺ a rychlostí obnovy krevních destiček po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálního výtěžku $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg vychází z publikovaných zkušeností o případech, kdy bylo dosaženo přiměřené hematologické úpravy. Zdá se, že výtěžky vyšší než tento korelují s rychlejší obnovou, nižší výtěžky korelují s pomalejší obnovou.

Zvláštní opatření u normálních dárců podstupujících mobilizaci progenitorových buněk v periferní krvi

Mobilizace PBPC nepřináší normálním dárcům přímý klinický prospěch a má se o ní uvažovat pouze pro potřebu alogenní transplantace kmenových buněk.

O mobilizaci PBPC se má uvažovat pouze u dárců s normálními klinickými a laboratorními kritérii vhodnosti pro dárce kmenových buněk se zvláštním přihlédnutím k hematologickým hodnotám a infekčním nemocem.

Bezpečnost a účinnost filgrastimu nebyla stanovena u normálních dárců ve věku do 16 let nebo nad 60 let.

Po podávání filgrastimu a po leukaferéze byla u 35% studovaných osob pozorována přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$). Mezi těmito případy byly dva, kdy byl hlášen počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, který byl přičítán leukaferéze.

Jestliže je zapotřebí více než jedna leukaferéza, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům s počtem trombocytů před leukaferézou $< 100 \times 10^9/l$. Obecně se aferéza nesmí provádět při počtu trombocytů $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza se nesmí provádět u dárců, kteří užívají antikoagulanty, nebo kteří mají poruchy hemostázy.

Dárce, kteří dostávají G-CSF k mobilizaci PBPC, je třeba pravidelně sledovat, dokud se hematologické ukazatele nevrátí k normě.

Zvláštní opatření u příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem

Aktuální údaje naznačují, že imunologické interakce mezi alogenním štěpem PBPC a příjemcem

mohou být ve srovnání s transplantací kostní dřeně spojeny se zvýšeným rizikem akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD).

Zvláštní opatření u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

Filgrastim se nesmí podávat pacientům se závažnou kongenitální neutropenií, u nichž se rozvine leukémie nebo kteří mají známky rozvoje leukémie.

Hodnoty krevního obrazu

Mohou se vyskytovat i jiné změny krevního obrazu, včetně anémie a přechodného zvýšení progenitorů myeloidních buněk, což vyžaduje pečlivé sledování krevního obrazu.

Transformace na leukémii nebo myelodysplastický syndrom

Je třeba věnovat zvláštní pozornost rozlišení diagnózy závažné chronické neutropenie od ostatních poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplazie a myeloidní leukémie. Před zahájením léčby je nutno vyšetřit kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a stanovením počtu trombocytů, vyhodnotit morfolologii kostní dřeně a karyotyp.

V klinickém hodnocení pacientů se závažnou chronickou neutropenií léčených filgrastimem se s nízkou četností (přibližně 3 %) vyvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie. Tento vývoj byl pozorován pouze u pacientů s kongenitální neutropenií. MDS a leukémie jsou přirozené komplikace tohoto onemocnění a jejich souvislost s terapií filgrastimem je nejistá. U podskupiny přibližně 12 % pacientů, jejichž cytogenetické vyšetření bylo za výchozího stavu normální, byly později při rutinním opakovaném vyšetření nalezeny abnormality včetně monosomie 7. chromozomu. V současné době není jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů se závažnou chronickou neutropenií predisponuje pacienty k cytogenetickým abnormalitám, k transformaci v MDS nebo leukémii. Doporučuje se provádět morfologická a cytogenetická vyšetření kostní dřeně u pacientů v pravidelných intervalech (přibližně každých 12 měsíců).

Jiná zvláštní opatření

Je třeba vyloučit příčiny přechodné neutropenie, jako jsou například virové infekce.

Hematurie byla častá a u malého počtu pacientů se objevila proteinurie. Je třeba sledovat výskyt těchto příhod pomocí pravidelného vyšetření moči.

Bezpečnost a účinnost přípravku u novorozenců a pacientů s autoimunitní neutropenií nebyly stanoveny.

Zvláštní opatření u pacientů s infekcí HIV

Hodnoty krevního obrazu

Absolutní počet neutrofilů (ANC) je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Někteří pacienti mohou na úvodní dávku filgrastimu reagovat velmi rychle a značným zvýšením počtu neutrofilů. Doporučuje se během prvních 2 až 3 dnů podávání filgrastimu měřit ANC denně. Potom se doporučuje měřit ANC minimálně dvakrát týdně po dobu prvních dvou týdnů a poté v průběhu udržovací léčby jednou týdně nebo jednou za dva týdny. V průběhu intermitentního dávkování 30 MU/den (300 mikrogramů/den) filgrastimu se mohou u pacientů objevit značné výkyvy v hodnotách ANC. Aby se zjistila minimální hodnota ANC neboli nadír u pacienta, doporučuje se odebírat vzorky krve pro určení ANC bezprostředně před plánovanou dávkou filgrastimu.

Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčiv

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivními léčivými přípravky. V případě možné léčby vyššími dávkami nebo větším počtem těchto léčivých přípravků spolu s léčbou filgrastimem může být u pacienta zvýšeno riziko vývoje trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelné sledování krevního obrazu (viz výše).

Infekce a maligní onemocnění způsobující myelosupresi

Neutropenie může být vyvolána oportunními infekcemi infiltruujícími kostní dřeň, jako je například komplex *Mycobacterium avium*, nebo malignitami infiltruujícími kostní dřeň, například lymfomem. U pacientů se známou infiltrací kostní dřeně infekcemi nebo malignitou je potřeba kromě podávání filgrastimu pro léčbu neutropenie zvážit vhodnou léčbu základního onemocnění. Účinky filgrastimu na neutropenii vyvolanou infekcí nebo malignitou infiltruující kostní dřeň nebyly dostatečně stanoveny.

Všichni pacienti

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sorbitolu. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento léčivý přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Chránič jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného týž den jako myelosupresivní cytotoxická chemoterapie nebyly definitivně stanoveny. Vzhledem k citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii se nedoporučuje použití filgrastimu v době 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a 5-fluorouracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena.

Možné interakce s jinými hemopoetickými růstovými faktory a cytokiny dosud nebyly v klinických hodnoceních studovány.

Protože lithium zvyšuje uvolňování neutrofilů, je pravděpodobné, že lithium zesiluje účinek filgrastimu. Ačkoli tato interakce nebyla dosud formálně studována, není k dispozici důkaz, že by byla škodlivá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání filgrastimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. U králíků byl pozorován zvýšený výskyt ztráty embrya při dávkách mnohonásobně vyšších než je klinická expozice a při výskytu toxicity pro matku (viz bod 5.3). V literatuře byl popsán prokázaný transplacentární průnik filgrastimu u těhotných žen.

Podávání filgrastimu se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se filgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání filgrastimu.

Fertilita

Filgrastim neměl dopad na reprodukční výkon nebo fertilitu samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Filgrastim má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání filgrastimu se mohou vyskytnout závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky, které se mohou během léčby filgrastimem vyskytnout, zahrnují anafylaktickou reakci, závažné plicní nežádoucí příhody (včetně intersticiální pneumonie a syndromu akutní dechové tísně), syndrom kapilárního úniku, závažnou splenomegalií/rupturu sleziny, transformaci na myelodysplastický syndrom nebo leukémii u pacientů se závažnou chronickou neutropenií, reakci štěpu proti hostiteli u pacientů podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně nebo transplantaci progenitorových buněk z periferní krve a krizi srpkovité anémie u pacientů se srpkovitou anémií.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou pyrexie, muskuloskeletální bolest (jež zahrnuje bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest v končetinách, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest krku), anémie, zvracení a nauzeu. V klinických hodnoceních u pacientů s nádorovým onemocněním byla muskuloskeletální bolest mírná až středně těžká u 10 % pacientů a těžká u 3 % pacientů.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Údaje v níže uvedených tabulkách popisují nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních a spontánně. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému dle MedDRA	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)
Infekce a infestace		Sepse Bronchitida Infekce horních cest dýchacích Infekce močových cest		
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Anémie ^e	Splenomegalie ^a Hemoglobin snížený ^e	Leukocytóza ^a	Ruptura sleziny ^a Srpkovitá anémie s krizí
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita Hypersenzitivita na léčivou látku ^a Reakce štěpu proti hostiteli ^b	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu ^a Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	Hyperurikémie Zvýšená kyselina močová v krvi	Snížení glukózy v krvi Pseudodna ^a (pyrofosfátová chondrokalcinóza) Poruchy objemu tekutin
Psychiatrické poruchy		Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a	Závrať Hypestezie Parestenzie		
Cévní poruchy		Hypertenze Hypotenze	Venookluzivní onemocnění ^d	Syndrom kapilárního úniku ^a Aortitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Dušnost Kašel ^a Orofaryngeální bolest ^{a, e} Epistaxe	Syndrom akutní dechové tísně ^a Respirační selhání ^a Plicní edém ^a Plicní krvácení Intersticiální plicní nemoc ^a Plicní infiltráty ^a	

Třída orgánového systému dle MedDRA	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)
			Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^{a, e} Zvracení ^{a, e} Nevolnost ^a	Bolest úst Zácpa ^e		
Poruchy jater a žlučových cest		Hepatomegalie Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená aspartátaminotransferáza Gamaglutamyltransferáza zvýšená	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie ^a	Vyrážka ^a Erytém	Makulopapulózní vyrážka	Kožní vaskulitida ^a Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^c	Svalové spazmy	Osteoporóza	Kostní denzitometrie snižená Exacerbace revmatoidní artritidy
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Hematurie	Proteinurie	Glomerulonefritida Močové abnormality
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^a Zánět sliznic ^a Pyrexie	Bolesti na hrudníku ^a Bolest ^a Astenie ^a Malátnost ^e Periferní edém ^e	Reakce v místě injekce	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Transfuzní reakce ^e		

^aViz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“

^bU pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“)

^cZahrnuje bolesti kostí, bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti svalů, bolesti v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti hrudníku, bolesti šíje

^dPřípady byly pozorovány po uvedení na trh u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

^eNežádoucí příhody s vyšší incidencí u pacientů léčených filgrastimem ve srovnání s pacienty, jimž bylo podáváno placebo, a související s následky základního nádorového onemocnění nebo cytotoxické chemoterapie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita

U pacientů byly v klinických hodnoceních a po uvedení na trh hlášeny hypersenzitivní reakce, jako je anafylaxe, vyrážka, kopřivka, angioedém, dušnost a hypotenze, vyskytující se na začátku léčby filgrastimem nebo v jejím průběhu. Obecně byly hlášeny častěji po intravenózním podání. V některých případech se příznaky po opětovném podání objevily znovu, což svědčí pro příčinnou souvislost. Filgrastim by měl být trvale vysazen u pacientů, u nichž se objevily závažné alergické reakce.

Plicní nežádoucí účinky

V klinických studiích a po uvedení na trh byly v některých případech hlášeny plicní nežádoucí účinky, jako například intersticiální plicní nemoc, plicní edém a plicní infiltráty, v některých případech s následným respiračním selháním nebo se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), které mohou být fatální (viz bod 4.4).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání filgrastimu byly hlášeny případy splenomegalie a ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální (viz bod 4.4).

Syndrom kapilárního úniku

Při použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku. K tomu došlo obecně u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, sepsí, pacientů, kteří užívali větší množství chemoterapeutik nebo kteří prodělávali aferézu (viz bod 4.4).

Kožní vaskulitida

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena kožní vaskulitida. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů používajících filgrastim není znám. Kožní vaskulitida byla při dlouhodobém používání hlášena u 2 % pacientů se závažnou chronickou neutropenií.

Leukocytóza

Po podání filgrastimu byla u 41 % normálních dárců pozorována leukocytóza (počet bílých krvinek $>50 \times 10^9/l$) a přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $<100 \times 10^9/l$) a leukaferéza byla uváděna u 35 % dárců (viz bod 4.4).

Sweetův syndrom

Byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní neutrofilní dermatózy).

Pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza)

U pacientů se zhoubnými nádory léčených filgrastimem byla zaznamenána pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza).

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Údaje získané z klinických studií s filgrastimem u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií, což nenaznačuje žádné rozdíly ve farmakokinetice filgrastimu související s věkem. Jedinou shodně hlášenou nežádoucí příhodou byla bolest svalů a kostí, která se neliší od zkušenosti u dospělé populace.

Pro další posouzení použití filgrastimu u pediatrických subjektů není k dispozici dostatek údajů.

Jiné zvláštní populace

Použití u starších pacientů

Žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti nebyly pozorovány mezi subjekty nad 65 let ve srovnání s mladšími dospělými (> 18 let) léčenými cytotoxickou chemoterapií a v klinické praxi nebyly zjištěny rozdíly v odpovědích mezi staršími a mladšími dospělými pacienty. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyhodnocení použití filgrastimu u starších pacientů pro jiné schválené indikace přípravku Grastofil.

Pediatrickí pacienti se závažnou chronickou neutropenií

U pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií, kterým byl dlouhodobě podáván filgrastim, byly hlášeny případy snížené denzity kostní tkáně a osteoporózy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem Grastofil nebyly stanoveny. Ukončení léčby filgrastimem obvykle vede k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% během 1 až 2 dní, s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, faktory stimulující kolonie, ATC kód: L03AA02

Grastofil je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamické účinky

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje produkci a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Přípravek Grastofil, který obsahuje r-metHuG-CSF (filgrastim), vyvolává během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi a mírné zvýšení monocytů. U některých pacientů se závažnou chronickou neutropenií může filgrastim také vyvolat mírné zvýšení počtu cirkulujících eosinofilů a bazofilů nad výchozí hodnoty; někteří z těchto pacientů mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před léčením. Zvýšení počtu neutrofilů je při doporučeném dávkování závislé na dávce. Neutrofily vytvářené v odpovědi na filgrastim mají normální nebo zvýšenou funkci, jak se ukázalo v testech chemotaktických a fagocytárních funkcí. Po ukončení léčby filgrastimem dochází během 1 až 2 dní k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

Použití filgrastimu u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií významně snižuje incidenci, závažnost a trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Terapie filgrastimem významně zkracuje trvání febrilní neutropenie, podávání antibiotik a hospitalizaci po indukční chemoterapii pro akutní myeloidní leukémii nebo po myeloablativní léčbě s následnou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a zdokumentovaných infekcí nebyla snížena v žádné z těchto skupin pacientů. Trvání horečky u pacientů s myeloablativní terapií s následnou transplantací kostní dřeně nebylo zkráceno.

Použití filgrastimu, buď samotného, anebo po chemoterapii, mobilizuje hemopoetické kmenové buňky do periferní krve. Tyto autologní PBPC lze odebrat a infundovat zpět po terapii vysokými dávkami cytotoxických látek, a to buď namísto transplantace kostní dřeně, anebo jako její doplněk. Infúze

PBPC urychluje obnovu krvetvorby snížením trvání rizika krvácivých komplikací a snížením potřeby transfuzí trombocytů. U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem docházelo k významně rychlejšímu hematologickému zotavení, což v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně vedlo k významnému zkrácení doby do obnovy hodnot trombocytů bez podpory.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící užívání G-CSF po transplantaci alogenní kostní dřeně u pacientů s akutní leukémií naznačila při podání G-CSF zvýšené riziko reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), mortality související s léčbou (TRM, treatment related mortality) a mortality. V samostatné mezinárodní retrospektivní studii u pacientů s akutní a chronickou myeloidní leukémií nebyl prokázán žádný vliv na riziko reakce štěpu proti hostiteli, mortalitu související s léčbou ani na mortalitu. Metaanalýza studií alogenní transplantace, včetně výsledků 9 prospektivních randomizovaných klinických hodnocení, 8 retrospektivních studií a 1 studie s kontrolovanými případy, nezjistila žádný vliv na riziko akutní reakce štěpu proti hostiteli, chronické reakce štěpu proti hostiteli ani na časnou mortalitu související s léčbou.

Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a mortality související s léčbou (TRM) po léčbě G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Délka trvání studie	N	Akutní GvHD II. – IV. stupně	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992- -2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Mezinárodní retrospektivní studie (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analýza obsahuje studie zahrnující transplantaci kostní dřeně během tohoto období; některé studie použily GM-CSF

^b Analýza zahrnuje pacienty, kteří během tohoto období obdrželi transplantaci kostní dřeně

Použití filgrastimu pro mobilizaci PBPC u normálních dárců před transplantací alogenních PBPC

U normálních dárců dávka 10 mikrogramů/kg/den podávána subkutánně v průběhu 4-5 po sobě následujících dnů umožňuje odběr $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg příjemcovy tělesné hmotnosti od většiny dárců po dvou leukaferézách.

Použití filgrastimu u pacientů, dětí nebo dospělých, se závažnou chronickou neutropenií (závažnou kongenitální, cyklickou a idiopatickou neutropenií) vede k setrvalému zvýšení absolutní počet neutrofilů v periferní krvi a snížení počtu infekcí a souvisejících příhod.

Použití filgrastimu u pacientů s infekcí HIV udržuje normální počty neutrofilů, což umožňuje podávání antivirových a/nebo jiných myelosupresivních léčivých přípravků podle plánovaného rozpisu. Nejsou důkazy o tom, že by u pacientů s infekcí HIV léčených filgrastimem byla zvýšena replikace HIV.

Stejně jako u jiných hematopoetických růstových faktorů vykazoval G-CSF *in vitro* stimulační vlastnosti na lidské endoteliální buňky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání doporučených dávek se sérové koncentrace po dobu 8 až 16 hodin udržovaly nad 10 ng/ml.

Distribuce

Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

Eliminace

Bylo prokázáno, že po intravenózním i subkutánním podání se clearance filgrastimu řídí farmakokinetikou prvního řádu. Poločas eliminace filgrastimu z krevního séra je přibližně 3,5 hodiny, přičemž clearance je přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální infuze filgrastimu po dobu až 28 dní u pacientů zotavujících se po autologní transplantaci kostní dřeně nevedla ke známkám akumulace léku a poločasy eliminace byly srovnatelné.

Linearita

Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace bez ohledu na to, zda je podán intravenózně nebo subkutánně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Filgrastim byl zkoumán ve studiích toxicity po opakovaných dávkách v trvání až 1 rok, které prokázaly změny, jež lze přisoudit očekávaným farmakologickým účinkům včetně zvyšování počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární granulopoezy a zvětšení sleziny. Všechny tyto změny byly po ukončení léčby reverzibilní.

Účinky filgrastimu na prenatální vývoj byly sledovány u potkanů a králíků. Intravenózní podání filgrastimu králíkům (80 µg/kg/den) v období organogeneze působilo na matku toxicky a vedlo ke zvýšení počtu samovolných potratů a postimplantačních ztrát; pozorováno bylo rovněž snížení počtu živých zvířat ve vrhu a nižší hmotnost plodu.

Srovnatelné nálezy a zvýšený výskyt malformací plodu byly zaznamenány na základě hlášení u jiného přípravku obsahujícího filgrastim podobného přípravku Grastofil při dávce 100 µg/kg/den, což je dávka toxická pro matku, odpovídající přibližně 50-90násobku systémové expozice pozorované u pacientů léčených klinickou dávkou 5 µg/kg/den. Dávka bez pozorovaného nežádoucího účinku na embryo-fetální toxicitu činila v této studii 10 µg/kg/den, což odpovídá přibližně 3-5násobku systémové expozice pozorované u pacientů léčených klinickou dávkou.

U březích samic potkanů nebyla při dávkách až 575 µg/kg/den pozorována žádná mateřská ani fetální toxicita. Potomci potkanů, jimž byl podáván filgrastim během perinatálního a laktčního období, vykazovali opoždění externí diferenciaci a zpomalení růstu (≥ 20 µg/kg/den) a také mírně sníženou míru přežití (100 µg/kg/den).

U filgrastimu nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců nebo samic potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ledová kyselina octová
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Naředěný filgrastim se může adsorbovat na sklo a plasty.

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita při používání naředěných roztoků připravených pro injekci/infuzi po dobu 24 hodin při teplotách 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska je třeba použít roztok ihned. Pokud není přípravek okamžitě použit, je za časové intervaly při uchovávání naředěných roztoků a podmínky před použitím odpovědný uživatel. Za normálních okolností nesmí být překročena doba 24 hodin při teplotách 2 °C až 8 °C, pokud nebylo ředění prováděno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud omylem dojde k jednorázovému vystavení teplotám pod bodem mrazu, není stabilita přípravku Grastofil nepříznivě ovlivněna. Jestliže expozice trvala déle než 24 hodin nebo přípravek Grastofil více než jednou zmrznul, nesmí být používán.

Během doby použitelnosti přípravku a pro účely ambulantního použití může pacient přípravek Grastofil vyjmout z chladničky a uchovávat jej při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce až 15 dní. Na konci tohoto období nesmí být přípravek vrácen do chladničky a musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka ze skla typu I s trvale nasazenou jehlou z nerezové oceli, na těle stříkačky vytištěná stupnice 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Chránič jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní pryž (látex, viz bod 4.4). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Velikost balení: Krabičky obsahují 1 nebo 5 předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je třeba, může se Grastofil naředit 5% (50 mg/ml) injekčním/infuzním roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci méně než 0,2 MU/ml (2 mikrogramy/ml).

Roztok je třeba před použitím prohlédnout. Použít lze pouze čirý roztok bez částic. Netřepte

Pro pacienty léčené filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, Human Serum Albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném objemu 20 ml, který má být podán injekcí, by celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) měly být použity až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Grastofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace

jsou Grastofilem předplněné injekční stříkačky určeny pouze k jednorázovému použití.

Pokud je naředěn v 5% roztoku glukózy, je Grastofil kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Likvidace

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/877/003
EU/1/13/877/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. října 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 4. října 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY
/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no: 423 P/A
Sarkhej Bavla Highway
Moraiya; Taluka: Sanand,
Ahmedabad – 382213 Gujarat, Indie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemsko

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Grastofil 30 MU/0,5 ml, injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce
filgrastimum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 30 MU (300 mikrogramů) filgrastimum
(600 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbat 80 a voda pro injekci. Další
údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml)

5 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Netřepejte.
Subkutánní nebo intravenózní podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Naředěný injekční/infuzní roztok přípravku Grastofil se má použít do 24 hodin, je-li uchováván při
teplotě 2 °C až 8 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/877/001 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/13/877/002 5 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Grastofil 30 MU/0,5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Grastofil 30 MU/0,5 ml injekční/ infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce
filgrastimum
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Grastofil 48 MU/0,5 ml, injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce
filgrastimum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 48 MU (480 mikrogramů) filgrastimum
960 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbat 80 a voda pro injekci. Další
údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml)

5 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Netřepejte.
Subkutánní nebo intravenózní podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Naředěný injekční/infuzní roztok přípravku Grastofil se má použít do 24 hodin, je-li uchováván při
teplotě 2 °C až 8 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/877/003 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/13/877/004 5 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Grastofil 48 MU/0,5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Grastofil 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce
filgrastimum
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Grastofil 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastimum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v příbalové informaci

1. Co je přípravek Grastofil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grastofil používat
3. Jak se přípravek Grastofil používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Grastofil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Grastofil a k čemu se používá

Grastofil obsahuje léčivou látku filgrastim. Přípravek Grastofil je růstový faktor bílých krvinek (faktor stimulující kolonie granulocytů) a patří do skupiny léčiv nazývaných cytokiny. Růstové faktory jsou bílkoviny, které se přirozeně tvoří v těle, ale mohou být vyrobeny také uměle s pomocí biotechnologie a použity jako lék. Grastofil funguje tak, že stimuluje kostní dřeň ke zvýšené tvorbě bílých krvinek.

Ke snížení počtu bílých krvinek (neutropenie) může dojít z několika důvodů; tento pokles pak způsobuje, že Vaše tělo je méně odolné vůči infekci. Filgrastim stimuluje kostní dřeň k rychlé tvorbě nových bílých krvinek.

Grastofil lze používat:

- ke zvýšení počtu bílých krvinek po léčbě chemoterapií, a tedy k prevenci infekcí,
- ke zvýšení počtu bílých krvinek po transplantaci kostní dřeně, a tedy k prevenci infekcí,
- ke zvýšení počtu bílých krvinek, pokud trpíte závažnou chronickou neutropenií, a tedy k prevenci infekcí,
- u pacientů s pokročilou infekcí HIV ke snížení rizika infekcí,
- před chemoterapií ve vysokých dávkách, aby kostní dřeň vytvářela více kmenových buněk, které by Vám mohly být odebrány a po léčbě opět vráceny. Kmenové buňky lze odebrat Vám nebo dárci; tyto buňky budou pak znovu vpraveny do kostní dřeně, kde budou vyrábět další krevní buňky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grastofil používat

Nepoužívejte Grastofil

- jestliže jste alergický(á) na filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Grastofil se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Před zahájením léčby řekněte svému lékaři, **pokud máte:**

- osteoporózu (nemoc kostí),
- srpkovitou anémii, neboť filgrastim může vyvolat krizi srpkovité anémie.

Prosím, okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Grastofil:

- máte náhlé příznaky alergie, jako je vyrážka, svědění nebo kopřivka na pokožce, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípání nebo potíže s dechem, protože se může jednat o příznaky závažné alergické reakce (přecitlivělosti),
- máte otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo hnědě zabarvenou moč nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle (glomerulonefritida),
- dostanete bolesti v levé části břicha, v levém podžebří nebo v levé horní části ramene (toto mohou být příznaky zvětšené sleziny (splenomegalie) nebo možného roztržení sleziny),
- zaznamenáte neobvyklé krvácení nebo tvorbu podlitin (toto mohou být příznaky snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie), se snížením srážlivosti krve),
- máte příznaky zánětu aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla) byl u pacientů trpících nádorovým onemocněním i zdravých dárců hlášen vzácně. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé ukazatele. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Ztráta odpovědi na filgrastim

Pokud u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo ztrátě schopnosti udržet odpověď na léčbu filgrastimem, Váš lékař bude zkoumat důvody, proč k tomu došlo, mimo jiné i možnost, že ve Vašem těle vznikly protilátky, které účinek filgrastimu neutralizují.

Váš lékař Vás může chtít pečlivě sledovat, viz bod 4 příbalové informace.

Pokud trpíte závažnou chronickou neutropenií, může se u Vás objevit riziko rozvoje rakoviny krve (leukémie, myelodysplastického syndromu (MDS)). Měl(a) byste se poradit se svým lékařem o rizicích rozvoje rakoviny krve a o tom, jaké testy je třeba provést. Pokud se u Vás rozvine nebo se u Vás pravděpodobně rozvine rakovina krve, neměl(a) byste používat přípravek Grastofil, pokud to není pokynem Vašeho lékaře.

Pokud jste dárce kmenových buněk, musíte být ve věkovém rozmezí 16 a 60 let.

Buďte zvláště opatrní u dalších léků, které stimulují tvorbu bílých krvinek

Přípravek Grastofil je jedním ze skupiny léků, které stimulují tvorbu bílých krvinek. Je třeba, aby Váš ošetřující lékař vždy zaznamenal přesný název léku, který užíváte.

Další léčivé přípravky a Grastofil

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Grastofil nebyl testován u těhotných nebo kojících žen.

Grastofil se v těhotenství nedoporučuje.

Je důležité informovat Vašeho lékaře, pokud

- jste těhotná nebo kojíte,
- domníváte se, že můžete být těhotná, nebo
- plánujete otěhotnět.

Jestliže během léčby přípravkem Grastofil otěhotníte, informujte o tom svého lékaře.

Pokud lékař nerozhodne jinak, musíte v době, kdy používáte přípravek Grastofil, přestat kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Grastofil může mít malý vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Tento lék může způsobit závratě. Doporučujeme vyčkat, jak se budete po podání přípravku Grastofil cítit, než začnete řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

Přípravek Grastofil obsahuje sorbitol

Přípravek Grastofil obsahuje 50 mg sorbitolu v jednom mililitru.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám (nebo Vašemu dítěti) být tento přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud Vaše dítě nemůže jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože to způsobuje pocit na zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem.

Přípravek Grastofil obsahuje sodík

Přípravek Grastofil obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Předplněná injekční stříkačka Grastofil obsahuje přírodní pryž

Kryt jehly předplněné stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu), která může vyvolat alergickou reakci.

3. Jak se přípravek Grastofil používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Jak se přípravek Grastofil podává a kolik ho mám používat?

Přípravek Grastofil se obvykle podává každý den injekčně do podkožní tkáně (tzv. podkožní injekce). Lze jej rovněž podávat každý den pomalou injekcí do žíly (tzv. nitrožilní infuze). Obvyklá dávka se liší podle Vašeho onemocnění a tělesné hmotnosti. Váš Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Grastofil máte používat.

Pacienti po transplantaci kostní dřeně po chemoterapii:

Svou první dávku přípravku Grastofil obvykle dostanete nejméně 24 hodin po chemoterapii a nejméně 24 hodin po transplantaci kostní dřeně.

Vy nebo Vaši pečovatelé se můžete naučit podávat podkožní injekce, abyste si mohl(a) léčbu podávat doma sám(sama). Neprovádějte to však, dokud jste nebyl(a) řádně zaškolen(a) svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jak dlouho budu muset přípravek Grastofil používat?

Přípravek Grastofil budete muset používat tak dlouho, dokud počet bílých krvinek ve Vašem těle nebude normální. Jejich hladina bude kontrolována pomocí pravidelných krevních testů. Lékař Vám sdělí, jak dlouho musíte přípravek Grastofil používat.

Použití u dětí

Přípravek Grastofil se používá k léčbě dětí, kteří podstupují chemoterapii nebo kteří mají výrazně snížený počet bílých krvinek (neutropenie). Dávkování pro děti léčené chemoterapií je stejné jako u dospělých.

Instrukce, jak si sám (sama) podáte injekci

Tato část obsahuje informace o tom, jak si podat injekci přípravku Grastofil.

Důležité: nesnažte se dát si injekci, pokud jste neabsolvovali výcvik od svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Grastofil je vstřikován do tkáně těsně pod kůži. Toto je známé jako podkožní injekce.

Vybavení, které budete potřebovat

Pro podání podkožní injekce budete potřebovat:

- novou předplněnou injekční stříkačku Grastofil a
- alkoholové tampóny nebo podobné.

Co bych měl udělat předtím, než si podám podkožní injekci přípravku Grastofil?

1. Vyjměte stříkačku z chladničky. Nechte injekční stříkačku při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) po dobu přibližně 30 minut, nebo držte předplněnou injekční stříkačku jemně v ruce po dobu několika minut. To umožní, aby injekce byla pohodlnější. Nezahřívejte Grastofil žádným jiným způsobem (například neohřívejte ho v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě).
2. Neprotřepávejte předplněnou injekční stříkačku.
3. Neodstraňujte kryt jehly, dokud nejste připraven(a) k injekci.
4. Důkladně si umyjte ruce.
5. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené, čisté místo a dejte veškeré vybavení, které potřebujete, na dosah ruky.

Jak si připravit injekci Grastofil?

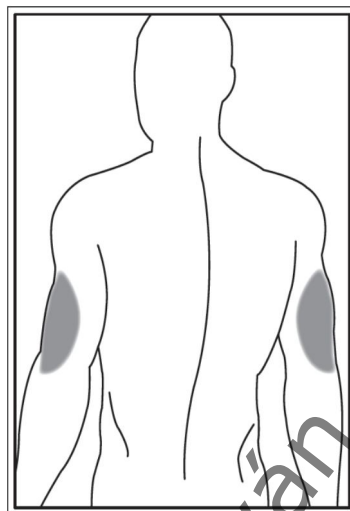
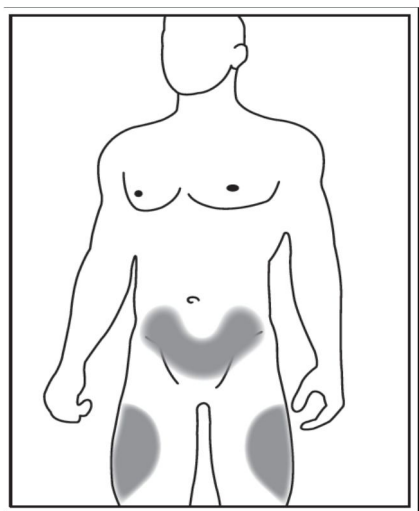
Než podáte Grastofil, musíte provést následující kroky:

1. Aby nedošlo k ohnutí jehly, jemně vytáhněte kryt jehly, aniž byste s ním otáčel(a).
2. Nedotýkejte se jehly a neřlaďte na píst.
3. Můžete si všimnout malé vzduchové bubliny v předplněné injekční stříkačce. Nemusíte odstranit vzduchovou bublinu před aplikací. Injikování roztoku se vzduchovou bublinou je neškodné.
4. Injekční stříkačka pro přípravek Grastofil je opatřena objemovou stupnicí. Držte stříkačku jehlou směřující nahoru. Stiskněte píst a posuňte jej pomalu k číslu (ml) na injekční stříkačce, které odpovídá dávce přípravku Grastofil předepsané Vaším lékařem.
5. Nyní můžete použít předplněnou injekční stříkačku.

Kam si mám injekci aplikovat?

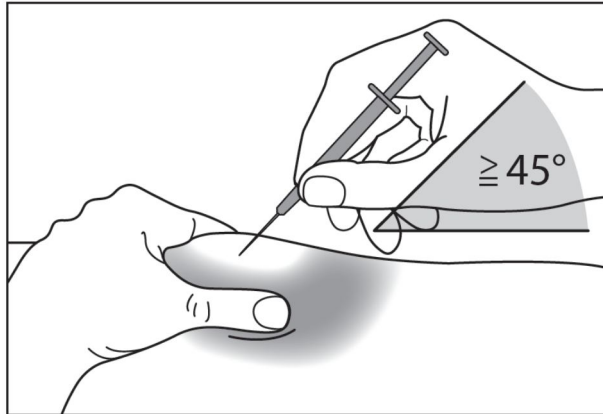
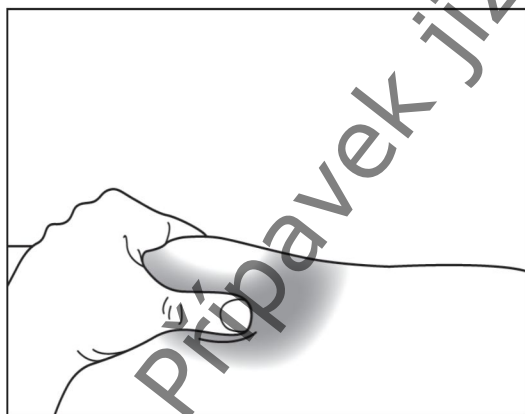
Nejllepší místa k injekci je horní část stehen a břicho. Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, může využít také zadní plochu paží.

Můžete změnit místo vpichu, pokud si všimnete, že je červené nebo bolavé.



Jak si mám injekci aplikovat?

1. Kůži dezinfikujte pomocí alkoholového čtverečku a uchopte kůži (bez mačkání) mezi palcem a ukazováčkem.
2. Zaveďte celou jehlu do kůže, jak Vám ukázali zdravotní sestra nebo lékař.
3. Zlehka zatáhněte za píst, abyste se přesvědčil, že nebyla nabodnuta céva. Pokud vidíte ve stříkačce krev, vytáhněte jehlu a znovu ji vpíchněte na jiném místě.
4. Stlačujte píst pomalým konstantním tlakem, stále držte kožní řasu, dokud nebude injekční stříkačka prázdná.
5. Vytáhněte jehlu a uvolněte kůži. Na použitou jehlu již nenasazujte kryt, neboť byste se nedopatřením mohl(a) o jehlu píchnout.
6. Pokud si všimnete krvavé skvrny, můžete ji jemně setřít smotkem bavlny nebo ubrouskem. Neřete místo vpichu. Pokud je to nutné, můžete místo vpichu zakrýt náplastí.
7. Každou stříkačku použijte jen pro jednu injekci. Nepoužívejte Grastofil, který může zbýt v injekční stříkačce.



Pamatujte: máte-li jakýkoli problém, požádejte o radu či pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Grastofil, než jste měl(a)

Nezvyšujte si dávku, kterou Vám lékař předepsal. Jestliže si myslíte, že jste použil(a) více přípravku, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Grastofil

Pokud jste vynechal(a) injekci nebo si injekcí podal(a) příliš malé množství, obraťte se co nejdříve na svého lékaře.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Sdělte svému lékaři ihned během léčby, jestliže:

- se u Vás objeví alergická reakce zahrnující slabost, pokles krevního tlaku, potíže s dýcháním, otok obličeje (anafylaxe), kožní vyrážku, svědivou vyrážku (kopřivka), otok tváře, rtů, úst, jazyka nebo hrdla (angioedém) a dušnost (dyspnoe);
- se u Vás objeví kašel, horečka a potíže s dýcháním (dušnost), protože mohou být známkami syndromu akutní dechové tísně (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome);
- u Vás dojde k poškození ledvin (glomerulonefritida). Poškození ledvin bylo zaznamenáno u pacientů, kterým byl podáván filgrastim. Pokud se u Vás dostaví otok obličeje nebo kotníků, budete mít krev v moči nebo hnědě zabarvenou moč nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle, ihned se obraťte na svého lékaře;
- trpíte některým z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinací:
 - otok nebo otoky, které mohou být spojeny s méně častým močením, potíže s dýcháním, otok břicha a pocit plnosti, a celkový pocit únavy. Tyto příznaky se obvykle objevují velmi rychle.Může se jednat o příznaky onemocnění s názvem syndrom kapilárního úniku, které způsobuje průnik krve z drobných vlásečnic do těla, což vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc;
- máte kombinaci kterýchkoli z následujících příznaků:
 - horečka, třesení nebo výrazný pocit chladu, zrychlený srdeční rytmus, zmatenost nebo dezorientace, dušnost, mimořádná bolest nebo nepohodlí a zvlhlá nebo opocená kůže.Mohlo by se jednat o příznaky stavu zvaného sepse (nebo také „otrava krve“), závažnou infekci, na niž odpovídá celý organismus zánětem; tato infekce může být život ohrožující a vyžaduje okamžitý lékařský zásah;
- dostanete bolesti v levé části břicha, v levém podžebří nebo v levé horní části ramene, protože to mohou být problémy se slezinou (zvětšení sleziny (splenomegalie) nebo roztržení sleziny);
- jste léčen(a) pro závažnou chronickou neutropenii a máte krev v moči (hematurii). Lékař Vám může pravidelně vyšetřovat moč, jestliže se u Vás objeví tento nežádoucí účinek nebo jestliže je ve Vaší moči nalezena bílkovina (proteinurie).

Častým nežádoucím účinkem při použití přípravku Grastofil jsou bolesti ve svalech nebo kostech (muskuloskeletální bolesti), které lze zmírnit užíváním běžných přípravků na úlevu od bolesti (analgetik). U pacientů, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeně, se může vyskytnout reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) – to je reakce buněk dárce proti pacientovi, který obdržel transplantát; známky a příznaky zahrnují vyrážku na dlaních nebo chodidlech a vředy a defekty v ústech, střevě, játrech, kůži, nebo očích, plicích, pochvě a kloubech.

U zdravých dárců kmenových buněk lze pozorovat zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza) a snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie); bude je sledovat Váš lékař.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie)
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- bolest hlavy

- průjem
- zvracení
- nevolnost
- neobvyklá ztráta nebo řídnutí vlasů (alopecie)
- únava
- bolestivost a otok výstelky trávicího ústrojí v rozsahu od dutiny ústní ke konečníku (zánět sliznic)
- horečka (pyrexie)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů):

- zánět plic (bronchitida)
- infekce horních cest dýchacích
- infekce močových cest
- snížená chuť k jídlu
- nespavost (insomnie)
- závratě
- snížený pocit citlivosti, zejména v kůži (hypestezie)
- brnění nebo necitlivost v rukou nebo chodidlech (parestezie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- kašel
- vykašlávání krve (hemoptýza)
- bolest v ústech a hrdle (orofaryngeální bolest)
- krvácení z nosu (epistaxe)
- zácpa
- bolest úst
- zvětšení jater (hepatomegalie)
- vyrážka
- zarudnutí kůže (erytém)
- svalové křeče
- bolest při močení (dysurie)
- bolest na hrudníku
- bolest
- celková slabost (astenie)
- celkový pocit, kdy se člověk necítí dobře (malátnost)
- otok rukou a chodidel (periferní edém)
- zvýšení hladiny některých enzymů v krvi
- změny chemického složení krve
- transfuzní reakce

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 ze 100 pacientů):

- zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza)
- alergická reakce (přecitlivělost)
- odmítnutí transplantované kostní dřeně (reakce štěpu proti hostiteli)
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi, která může vyvolat dnu (hyperurikémie, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi)
- poškození jater způsobené ucpáním malých žil v játrech (venookluzivní onemocnění)
- plíce nepracují, jak by měly, což způsobuje dušnost (respirační selhání)
- otok plic a/nebo tekutina na plicích (plicní edém)
- zánět plic (intersticiální plicní nemoc)
- abnormální rentgen plic (plicní infiltráty)
- krvácení z plic (plicní hemoragie)
- nedostatečné vstřebávání kyslíku v plicích (hypoxie)
- hrbolekovitá kožní vyrážka (makulopapulární vyrážka)

- onemocnění, které způsobuje, že kosti řídnou, slábnou a křehnou, a jsou tedy náchylnější ke zlomeninám (osteoporóza)
- reakce v místě injekce

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)

- silná bolest kostí, hrudníku, střev nebo kloubů (srpkovitá anémie s krizí)
- náhlá život ohrožující alergická reakce (anafylaktická reakce)
- bolest a otoky kloubů podobné dně (pseudodna)
- změna způsobu, jakým Vaše tělo hospodáří s tekutinami, která může mít za následek opuchlost (poruchy objemu tekutin)
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)
- švestkově zbarvené, vyvýšené, bolestivé boláky na končetinách a někdy na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom)
- zhoršení revmatoidní artritidy
- neobvyklá změna moči
- snížená hustota kostí
- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Grastofil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Grastofil lze vyjmout z chladničky a ponechat jej při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v maximální délce 15 dní, které skončí uplynutím označené doby použitelnosti. Jakmile byl přípravek Grastofil při pokojové teplotě, neměl by se vracet zpátky do chladničky. Všechny injekční stříkačky s přípravkem Grastofil, které byly mimo chladničku po dobu delší než 15 dní, by neměly být používány a měly by být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, je zbarven nebo v něm jsou přítomny částice.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Grastofil obsahuje

- Léčivou látkou je filgrastimum. Jeden ml roztoku obsahuje 60 milionů jednotek (MU) (což odpovídá 600 mikrogramů [µg]) filgrastimu. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 MU (300 µg) filgrastimu v 0,5 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou: ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda pro injekci. Viz bod 2. “Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grastofil používat”.

Jak přípravek Grastofil vypadá a co obsahuje toto balení

Grastofil je čirý bezbarvý injekční nebo infuzní roztok. Dodává se v předplněné injekční stříkačce s trvale nasazenou jehlou na těle stříkačky s vytištěnou stupnicí 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Grastofil je k dispozici v baleních obsahujících 1 a 5 předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

Výrobce

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemsko

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ: +30/2106776550

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: MM.RRRR

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Přípavek již není registrován

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Ke zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků je zapotřebí zřetelně zaznamenat název a číslo šarže podaného léčivého přípravku.

Pokud je to nutné, může být Grastofil ředěn 5% roztokem glukózy. Ředění na výslednou koncentraci nižší než 0,2 MU (2 µg) na ml se nikdy nedoporučuje.

Roztok by měl být před použitím vizuálně zkontrolován. Pouze čirý roztok bez částic může být použit.

Pro pacienty léčené filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, Human Serum Albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném objemu 20 ml, který má být podán injekcí, by celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) měly být použity až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Pokud je naředěn v 5% roztoku glukózy, je Grastofil kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Grastofil 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastimum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v příbalové informaci

1. Co je přípravek Grastofil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grastofil používat
3. Jak se přípravek Grastofil používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Grastofil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Grastofil a k čemu se používá

Grastofil obsahuje léčivou látku filgrastim. Přípravek Grastofil je růstový faktor bílých krvinek (faktor stimulující kolonie granulocytů) a patří do skupiny léčiv nazývaných cytokiny. Růstové faktory jsou bílkoviny, které se přirozeně tvoří v těle, ale mohou být vyrobeny také uměle s pomocí biotechnologie a použity jako lék. Grastofil funguje tak, že stimuluje kostní dřeň ke zvýšené tvorbě bílých krvinek.

Ke snížení počtu bílých krvinek (neutropenie) může dojít z několika důvodů; tento pokles pak způsobuje, že Vaše tělo je méně odolné vůči infekci. Filgrastim stimuluje kostní dřeň k rychlé tvorbě nových bílých krvinek.

Grastofil lze používat:

- ke zvýšení počtu bílých krvinek po léčbě chemoterapií, a tedy k prevenci infekcí,
- ke zvýšení počtu bílých krvinek po transplantaci kostní dřeně, a tedy k prevenci infekcí,
- ke zvýšení počtu bílých krvinek, pokud trpíte závažnou chronickou neutropenií, a tedy k prevenci infekcí,
- u pacientů s pokročilou infekcí HIV ke snížení rizika infekcí,
- před chemoterapií ve vysokých dávkách, aby kostní dřeň vytvářela více kmenových buněk, které by Vám mohly být odebrány a po léčbě opět vráceny. Kmenové buňky lze odebrat Vám nebo dárci; tyto buňky budou pak znovu vpraveny do kostní dřeně, kde budou vyrábět další krevní buňky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grastofil používat

Nepoužívejte Grastofil

- jestliže jste alergický(á) na filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Grastofil se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Před zahájením léčby řekněte svému lékaři, **pokud máte:**

- osteoporózu (nemoc kostí),
- srpkovitou anémii, neboť filgrastim může vyvolat krizi srpkovité anémie.

Prosím, okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Grastofil:

- máte náhlé příznaky alergie, jako je vyrážka, svědění nebo kopřivka na pokožce, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípání nebo potíže s dechem, protože se může jednat o příznaky závažné alergické reakce (přecitlivělosti),
- máte otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo hnědě zabarvenou moč nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle (glomerulonefritida),
- dostanete bolesti v levé části břicha, v levém podžebří nebo v levé horní části ramene (toto mohou být příznaky zvětšené sleziny (splenomegalie) nebo možného roztržení sleziny),
- zaznamenáte neobvyklé krvácení nebo tvorbu podlitin (toto mohou být příznaky snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie), se snížením srážlivosti krve),
- máte příznaky zánětu aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla) byl u pacientů trpících nádorovým onemocněním i zdravých dárců hlášen vzácně. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé ukazatele. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Ztráta odpovědi na filgrastim

Pokud u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo ztrátě schopnosti udržet odpověď na léčbu filgrastimem, Váš lékař bude zkoumat důvody, proč k tomu došlo, mimo jiné i možnost, že ve Vašem těle vznikly protilátky, které účinek filgrastimu neutralizují.

Váš lékař Vás může chtít pečlivě sledovat, viz bod 4 příbalové informace.

Pokud trpíte závažnou chronickou neutropenií, může se u Vás objevit riziko rozvoje rakoviny krve (leukémie, myelodysplastického syndromu (MDS)). Měl(a) byste se poradit se svým lékařem o rizicích rozvoje rakoviny krve a o tom, jaké testy je třeba provést. Pokud se u Vás rozvine nebo se u Vás pravděpodobně rozvine rakovina krve, neměl(a) byste používat přípravek Grastofil, pokud to není pokynem Vašeho lékaře.

Pokud jste dárce kmenových buněk, musíte být ve věkovém rozmezí 16 a 60 let.

Buďte zvláště opatrní u dalších léků, které stimulují tvorbu bílých krvinek

Přípravek Grastofil je jedním ze skupiny léků, které stimulují tvorbu bílých krvinek. Je třeba, aby Váš ošetřující lékař vždy zaznamenal přesný název léku, který užíváte.

Další léčivé přípravky a Grastofil

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Grastofil nebyl testován u těhotných nebo kojících žen.

Grastofil se v těhotenství nedoporučuje.

Je důležité informovat Vašeho lékaře, pokud

- jste těhotná nebo kojíte,
- domníváte se, že můžete být těhotná, nebo
- plánujete otěhotnět.

Jestliže během léčby přípravkem Grastofil otěhotníte, informujte o tom svého lékaře.

Pokud lékař nerozhodne jinak, musíte v době, kdy používáte přípravek Grastofil, přestat kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Grastofil může mít malý vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Tento lék může způsobit závratě. Doporučujeme vyčkat, jak se budete po podání přípravku Grastofil cítit, než začnete řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

Přípravek Grastofil obsahuje sorbitol

Přípravek Grastofil obsahuje 50 mg sorbitolu v jednom mililitru.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám (nebo Vašemu dítěti) být tento přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud Vaše dítě nemůže jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože to způsobuje pocit na zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem.

Přípravek Grastofil obsahuje sodík

Přípravek Grastofil obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Předplněná injekční stříkačka Grastofil obsahuje přírodní pryž

Kryt jehly předplněné stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu), která může vyvolat alergickou reakci.

3. Jak se přípravek Grastofil používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Jak se přípravek Grastofil podává a kolik ho mám používat?

Přípravek Grastofil se obvykle podává každý den injekčně do podkožní tkáně (tzv. podkožní injekce). Lze jej rovněž podávat každý den pomalou injekcí do žíly (tzv. nitrožilní infuze). Obvyklá dávka se liší podle Vašeho onemocnění a tělesné hmotnosti. Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Grastofil máte používat.

Pacienti po transplantaci kostní dřeně po chemoterapii:

Svou první dávku přípravku Grastofil obvykle dostanete nejméně 24 hodin po chemoterapii a nejméně 24 hodin po transplantaci kostní dřeně.

Vy nebo Vaši pečovatelé se můžete naučit podávat podkožní injekce, abyste si mohl(a) léčbu podávat doma sám(sama). Neprovádějte to však, dokud jste nebyl(a) řádně zaškolen(a) svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jak dlouho budu muset přípravek Grastofil používat?

Přípravek Grastofil budete muset používat tak dlouho, dokud počet bílých krvinek ve Vašem těle nebude normální. Jejich hladina bude kontrolována pomocí pravidelných krevních testů. Lékař Vám sdělí, jak dlouho musíte přípravek Grastofil používat.

Použití u dětí

Přípravek Grastofil se používá k léčbě dětí, kteří podstupují chemoterapii nebo kteří mají výrazně snížený počet bílých krvinek (neutropenie). Dávkování pro děti léčené chemoterapií je stejné jako u dospělých.

Instrukce, jak si sám(sama) podáte injekci

Tato část obsahuje informace o tom, jak si podat injekci přípravku Grastofil.

Důležité: nesnažte se dát si injekci, pokud jste neabsolvovali výcvik od svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Grastofil je vstřikován do tkáně těsně pod kůži. Toto je známé jako podkožní injekce.

Vybavení, které budete potřebovat

Pro podání podkožní injekce budete potřebovat:

- novou předplněnou injekční stříkačku Grastofil a
- alkoholové tampóny nebo podobné.

Co bych měl udělat předtím, než si podám podkožní injekci přípravku Grastofil?

1. Vyjměte stříkačku z chladničky. Nechte injekční stříkačku při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) po dobu přibližně 30 minut, nebo držte předplněnou injekční stříkačku jemně v ruce po dobu několika minut. To umožní, aby injekce byla pohodlnější. Nezahřívejte Grastofil žádným jiným způsobem (například neohřívejte ho v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě).
2. Neprotřepávejte předplněnou injekční stříkačku.
3. Neodstraňujte kryt jehly, dokud nejste připraven(a) k injekci.
4. Důkladně si umyjte ruce.
5. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené, čisté místo a dejte veškeré vybavení, které potřebujete, na dosah ruky.

Jak si připravit injekci Grastofil?

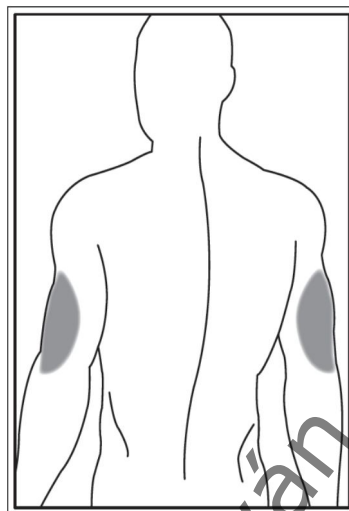
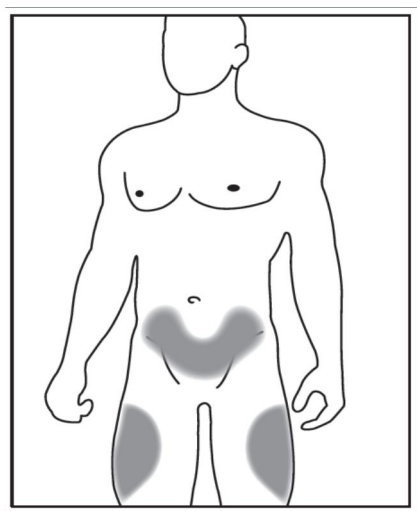
Než podáte Grastofil, musíte provést následující kroky:

1. Aby nedošlo k ohnutí jehly, jemně vytáhněte kryt jehly, aniž byste s ním otáčel(a).
2. Nedotýkejte se jehly a neřlačte na píst.
3. Můžete si všimnout malé vzduchové bubliny v předplněné injekční stříkačce. Nemusíte odstranit vzduchovou bublinu před aplikací. Injikování roztoku se vzduchovou bublinou je neškodné.
4. Injekční stříkačka pro přípravek Grastofil je opatřena objemovou stupnicí. Držte stříkačku jehlou směřující nahoru. Stiskněte píst a posuňte jej pomalu k číslu (ml) na injekční stříkačce, které odpovídá dávce přípravku Grastofil předepsané Vaším lékařem.
5. Nyní můžete použít předplněnou injekční stříkačku.

Kam si mám injekci aplikovat?

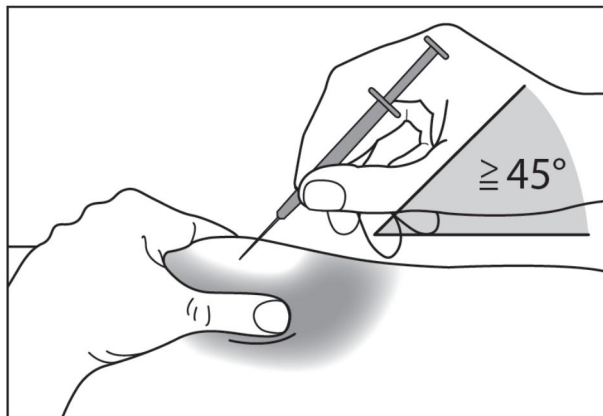
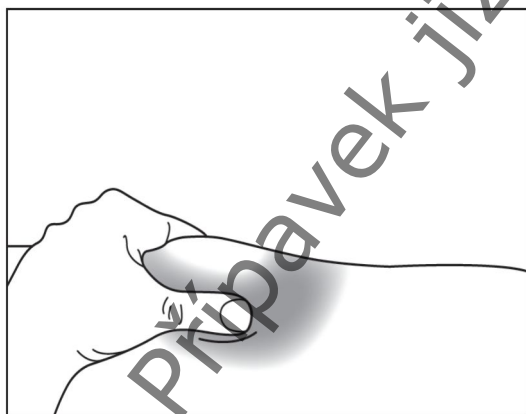
Nejllepší místa k injekci je horní část stehen a břicho. Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, může využít také zadní plochu paží.

Můžete změnit místo vpichu, pokud si všimnete, že je červené nebo bolavé..



Jak si mám injekci aplikovat?

1. Kůži dezinfikujte pomocí alkoholového čtverečku a uchopte kůži (bez mačkání) mezi palcem a ukazováčkem.
2. Zaveďte celou jehlu do kůže, jak Vám ukázali zdravotní sestra nebo lékař.
3. Zlehka zatáhněte za píst, abyste se přesvědčil, že nebyla nabodnuta céva. Pokud vidíte ve stříkačce krev, vytáhněte jehlu a znovu ji vpíchněte na jiném místě.
4. Stlačujte píst pomalým konstantním tlakem, stále držte kožní řasu, dokud nebude injekční stříkačka prázdná.
5. Vytáhněte jehlu a uvolněte kůži. Na použitou jehlu již nenasazujte kryt, neboť byste se nedopatřením mohl(a) o jehlu píchnout.
6. Pokud si všimnete krvavé skvrny, můžete ji jemně setřít smotkem bavlny nebo ubrouskem. Neřete místo vpichu. Pokud je to nutné, můžete místo vpichu zakrýt náplastí.
7. Každou stříkačku použijte jen pro jednu injekci. Nepoužívejte Grastofil, který může zbýt v injekční stříkačce.



Pamatujte: máte-li jakýkoli problém, požádejte o radu či pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Grastofil, než jste měl(a)

Nezvyšujte si dávku, kterou Vám lékař předepsal. Jestliže si myslíte, že jste použil(a) více přípravku, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Grastofil

Pokud jste vynechal(a) injekci nebo si injekcí podal(a) příliš malé množství, obraťte se co nejdříve na svého lékaře.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Sdělte svému lékaři ihned během léčby, jestliže:

- se u Vás objeví alergická reakce zahrnující slabost, pokles krevního tlaku, potíže s dýcháním, otok obličeje (anafylaxe), kožní vyrážku, svědivou vyrážku (kopřivka), otok tváře, rtů, úst, jazyka nebo hrdla (angioedém) a dušnost (dyspnoe);
- se u Vás objeví kašel, horečka a potíže s dýcháním (dušnost), protože mohou být známkami syndromu akutní dechové tísně (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome);
- u Vás dojde k poškození ledvin (glomerulonefritida). Poškození ledvin bylo zaznamenáno u pacientů, kterým byl podáván filgrastim. Pokud se u Vás dostaví otok obličeje nebo kotníků, budete mít krev v moči nebo hnědě zabarvenou moč nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle, ihned se obraťte na svého lékaře;
- trpíte některým z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinací:
 - otok nebo otoky, které mohou být spojeny s méně častým močením, potíže s dýcháním, otok břicha a pocit plnosti, a celkový pocit únavy. Tyto příznaky se obvykle objevují velmi rychle.Může se jednat o příznaky onemocnění s názvem syndrom kapilárního úniku, které způsobuje průnik krve z drobných vlásečnic do těla, což vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc;
- máte kombinaci kterýchkoli z následujících příznaků:
 - horečka, třesení nebo výrazný pocit chladu, zrychlený srdeční rytmus, zmatenost nebo dezorientace, dušnost, mimořádná bolest nebo nepohodlí a zvlhlá nebo opocená kůže.Mohlo by se jednat o příznaky stavu zvaného sepse (nebo také „otrava krve“), závažnou infekci, na niž odpovídá celý organismus zánětem; tato infekce může být život ohrožující a vyžaduje okamžitý lékařský zásah;
- dostanete bolesti v levé části břicha, v levém podžebří nebo v levé horní části ramene, protože to mohou být problémy se slezinou (zvětšení sleziny (splenomegalie) nebo roztržení sleziny);
- jste léčen(a) pro závažnou chronickou neutropenii a máte krev v moči (hematurii). Lékař Vám může pravidelně vyšetřovat moč, jestliže se u Vás objeví tento nežádoucí účinek nebo jestliže je ve Vaší moči nalezena bílkovina (proteinurie).

Častým nežádoucím účinkem při použití přípravku Grastofil jsou bolesti ve svalech nebo kostech (muskuloskeletální bolesti), které lze zmírnit užíváním běžných přípravků na úlevu od bolesti (analgetik). U pacientů, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeně, se může vyskytnout reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) - to je reakce buněk dárce proti pacientovi, který obdržel transplantát; známky a příznaky zahrnují vyrážku na dlaních nebo chodidlech a vředy a defekty v ústech, střevě, játrech, kůži, nebo očích, plicích, pochvě a kloubech.

U zdravých dárců kmenových buněk lze pozorovat zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza) a snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie); bude je sledovat Váš lékař.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie)
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- bolest hlavy

- průjem
- zvracení
- nevolnost
- neobvyklá ztráta nebo řídnutí vlasů (alopecie)
- únava
- bolestivost a otok výstelky trávicího ústrojí v rozsahu od dutiny ústní ke konečníku (zánět sliznic)
- horečka (pyrexie)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů):

- zánět plic (bronchitida)
- infekce horních cest dýchacích
- infekce močových cest
- snížená chuť k jídlu
- nespavost (insomnie)
- závratě
- snížený pocit citlivosti, zejména v kůži (hypestezie)
- brnění nebo necitlivost v rukou nebo chodidlech (parestezie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- kašel
- vykašlávání krve (hemoptýza)
- bolest v ústech a hrdle (orofaryngeální bolest)
- krvácení z nosu (epistaxe)
- zácpa
- bolest úst
- zvětšení jater (hepatomegalie)
- vyrážka
- zarudnutí kůže (erytém)
- svalové křeče
- bolest při močení (dysurie)
- bolest na hrudníku
- bolest
- celková slabost (astenie)
- celkový pocit, kdy se člověk necítí dobře (malátnost)
- otok rukou a chodidel (periferní edém)
- zvýšení hladiny některých enzymů v krvi
- změny chemického složení krve
- transfuzní reakce

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 ze 100 pacientů):

- zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza)
- alergická reakce (přecitlivělost)
- odmítnutí transplantované kostní dřeně (reakce štěpu proti hostiteli)
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi, která může vyvolat dnu (hyperurikémie, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi)
- poškození jater způsobené ucpáním malých žil v játrech (venookluzivní onemocnění)
- plíce nepracují, jak by měly, což způsobuje dušnost (respirační selhání)
- otok plic a/nebo tekutina na plicích (plicní edém)
- zánět plic (intersticiální plicní nemoc)
- abnormální rentgen plic (plicní infiltráty)
- krvácení z plic (plicní hemoragie)
- nedostatečné vstřebávání kyslíku v plicích (hypoxie)
- hrbolkovitá kožní vyrážka (makulopapulární vyrážka)

- onemocnění, které způsobuje, že kosti řídnou, slábnou a křehnou, a jsou tedy náchylnější ke zlomeninám (osteoporóza)
- reakce v místě injekce

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)

- silná bolest kostí, hrudníku, střev nebo kloubů (srpkovitá anémie s krizí)
- náhlá život ohrožující alergická reakce (anafylaktická reakce)
- bolest a otoky kloubů podobné dně (pseudodna)
- změna způsobu, jakým Vaše tělo hospodaří s tekutinami, která může mít za následek opuchlost (poruchy objemu tekutin)
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)
- švestkově zbarvené, vyvýšené, bolestivé boláky na končetinách a někdy na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom)
- zhoršení revmatoidní artritidy
- neobvyklá změna moči
- snížená hustota kostí
- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Grastofil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Grastofil lze vyjmout z chladničky a ponechat jej při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v maximální délce 15 dní, které skončí uplynutím označené doby použitelnosti. Jakmile byl přípravek Grastofil při pokojové teplotě, neměl by se vracet zpátky do chladničky. Všechny injekční stříkačky s přípravkem Grastofil, které byly mimo chladničku po dobu delší než 15 dní, by neměly být používány a měly by být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, je zbarven nebo v něm jsou přítomny částice.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Grastofil obsahuje

- Léčivou látkou je filgrastimum. Jeden ml roztoku obsahuje 90 milionů jednotek (MU) (což odpovídá 900 mikrogramů [µg]) filgrastimu. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 48 MU (480 µg) filgrastimu v 0,5 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou: ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda pro injekci. Viz bod 2. “Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grastofil používat”.

Jak přípravek Grastofil vypadá a co obsahuje toto balení

Grastofil je čirý bezbarvý injekční nebo infuzní roztok. Dodává se v předplněné injekční stříkačce s trvale nasazenou jehlou na těle stříkačky s vytištěnou stupnicí 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Grastofil je k dispozici v baleních obsahujících 1 a 5 předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

Výrobce

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemsko

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice, Polsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ: +30/2106776550

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: MM.RRRR

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Přípavek již není registrován

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Ke zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků je zapotřebí zřetelně zaznamenat název a číslo šarže podaného léčivého přípravku.

Pokud je to nutné, může být Grastofil ředěn 5% roztokem glukózy. Ředění na výslednou koncentraci nižší než 0,2 MU (2 µg) na ml se nikdy nedoporučuje.

Roztok by měl být před použitím vizuálně zkontrolován. Pouze čirý roztok bez částic může být použit.

Pro pacienty léčené filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, Human Serum Albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném objemu 20 ml, který má být podán injekcí, by celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) měly být použity až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Pokud je naředěn v 5% roztoku glukózy, je Grastofil kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Přípavek již není registrován