

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Grastofil 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от разтвора съдържа 60 милиона единици (MU) (еквивалентни на 600 микрограма [μg] филграстим (filgrastim).

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 30 MU (300 микрограма) филграстим (600 микрограма/ml).

Филграстим (метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор) е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество с известно действие

Всеки милилитър от разтвора съдържа 50 mg сорбитол (E420) (вж. точка 4.4)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Grastofil е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, лекувани с утвърдена цитотоксична химиотерапия по повод на злокачествено заболяване (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миеоблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация, за които се приема, че са с повишен риск от продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на Grastofil са сходни при възрастни, деца и юноши, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Grastofil е показан за мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка, конгенитална, циклична или идиопатична неутропения и абсолютен брой неутрофили (АБН) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, и анамнеза за тежки или рецидивиращи инфекции е показано продължително приложение на Grastofil с цел повишаване на броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Grastofil е показан за лечение на персистираща неутропения (АБН по-нисък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, с цел намаляване на риска от бактериални инфекции, когато другите възможности за овладяване на неутропенията са

неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Grastofil трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, който има опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологичен опит и разполага с необходимите диагностични средства. Процедурите на мобилизиране и афереза трябва да се провеждат в сътрудничество с онко-хематологичен център, който има достатъчен опит в тази област, и в който може коректно да се проведе проследяването на хематопоеичните прогениторни клетки.

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Дозировка

Препоръчителната доза Grastofil е 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден). Първата доза Grastofil трябва да бъде приложена не по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. При рандомизирани клинични проучвания е използвана подкожно прилагана доза 230 микрограма/m²/ден (4,0 до 8,4 микрограма/kg/ден).

Ежедневното приложение на Grastofil трябва да продължи до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. След утвърдена химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия се очаква, че продължителността на лечението за постигане на тези критерии ще бъде до 14 дни. След индукционно и консолидиращо лечение за остра миелоидна левкемия продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на приложената цитотоксична химиотерапия.

При пациентите, лекувани с цитотоксична химиотерапия, обикновено се установява преходно повишаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започването на лечението с Grastofil. За стабилен терапевтичен отговор, обаче, терапията с Grastofil не трябва да се преустановява преди преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и преди възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно преустановяване на лечението с Grastofil, преди необходимото време за преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир).

Начин на приложение

Grastofil може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в разтвор на 5% глюкоза, приложен в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6). В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от едно проучване с прилагане на единична доза свидетелстват за това, че е възможно при интравенозно приложение продължителността на ефекта да е скъсена. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай.

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Дозировка

Препоръчителната начална доза Grastofil е 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден). Първата доза Grastofil трябва да се приложи най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия и най-малко 24 часа след костно-мозъчна инфузия.

След преминаване над стойността за максималния спад на неутрофилите (надир), дневната доза Grastofil трябва да бъде титрирана в зависимост от неутрофилния отговор, както следва:

Абсолютен брой на неутрофилите (АБН)	Корекция на дозата Grastofil
АБН > 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 последователни дни	Да се намали до 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден)
След това, ако АБН остане > 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 последователни дни	Да се спре прилагането на Grastofil
Ако АБН спадне до < 1,0 x 10 ⁹ /л по време на периода на лечение, дозата Grastofil трябва да се повиши отново в съответствие с описаните по-горе стъпки	
ANC = абсолютен брой неутрофили	

Начин на приложение

Grastofil може да се прилага като 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия, или чрез непрекъснатата 24-часова подкожна инфузия. Grastofil трябва да се разрежда в 20 ml разтвор на 5% глюкоза (вж. точка 6.6).

За мобилизацията на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на РВРС

Дозировка

Препоръчителната доза Grastofil за мобилизиране на РВРС, ако се използва като монотерапия, е 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден) за 5-7 последователни дни. Време на извършване на левкафереза: една или две левкаферези в дни 5 и 6, което често е достатъчно. При други обстоятелства е възможно да са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на Grastofil трябва да се продължава до последната левкафереза.

Препоръчителната доза Grastofil за мобилизиране на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден), от първия ден след края на химиотерапията до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се извършва в периода, когато АБН се увеличи от < 0,5 x 10⁹/л до > 5,0 x 10⁹/л. При пациенти, които не са били подложени на тежка химиотерапия, често е достатъчна една левкафереза. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкаферези.

Начин на приложение

Grastofil за мобилизация на РВРС, ако се използва като монотерапия

Grastofil може да се прилага като 24-часова непрекъснатата подкожна инфузия или подкожна инжекция. За инфузиите Grastofil трябва да се разрежда в 20 ml разтвор на 5% глюкоза (вж. точка 6.6).

Grastofil за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия
Grastofil трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизацията на РВРС при здрави донори, преди алогенна трансплантация на РВРС

Дозировка

За мобилизация на РВРС при здрави донори, Grastofil трябва да се прилага в доза 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден) в продължение на 4-5 последователни дни.

Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на 4×10^6 CD34⁺ клетки/kg телесно тегло на пациента.

Начин на приложение

Grastofil трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (ТХН)

Дозировка

Конгенитална неутропения: препоръчителната начална доза е 1,2 MU/kg/ден (12 микрограма/kg/ден), приложена като единична доза или разделена на няколко приложения.

Идиопатична или циклична неутропения: препоръчителната начална доза е 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден), приложена като единична доза или разделена на няколко приложения.

Коригиране на дозата: Grastofil трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне $1,5 \times 10^9/l$ и може да се поддържа над това ниво. След постигане на отговора е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на това ниво. Необходимо е дългосрочно ежедневно приложение за поддържане на адекватен брой на неутрофилите. След една до две седмици лечение началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. След това, дозата може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1-2 седмици с цел поддържане на средния брой на неутрофилите между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. Може да се обмисли ускорена схема за повишаване на дозата при пациенти с тежки инфекции. При клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза $\leq 2,4$ MU/kg/ден (24 микрограма/kg/ден). Не е установена безопасността на Grastofil при дългосрочно прилагане при дози, надвишаващи 2,4 MU/kg/ден (24 микрограма/kg/ден) при пациенти с тежка хронична неутропения.

Начин на приложение

Конгенитална, идиопатична или циклична неутропения: Grastofil трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

Дозировка

За преодоляване на неутропенията

Препоръчителната начална доза Grastofil е 0,1 MU/kg/ден (1 микрограм/kg/ден), с възходящо титриране до максимум 0,4 MU/kg/ден (4 микрограма/kg/ден), докато нормалният брой неутрофили се достигне и може да се поддържа ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). В клинични проучвания $> 90\%$ от пациентите се повлияват при тези дози, постигайки обратимост на неутропенията с медиана 2 дни.

При малък брой пациенти ($< 10\%$) са били необходими дози до 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден) за постигане на обратимост на неутропенията.

За поддържане на нормален брой неутрофили

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално коригиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MU/ден (300 микрограма/ден). Може да се наложи допълнително коригиране на дозата, определено от АБН на пациента, с цел поддържане на броя на неутрофилите $> 2,0 \times 10^9/l$. При клинични проучвания е било необходимо прилагане на 30 MU/ден (300 микрограма/ден) в 1-7 дни от седмицата за

поддържането на АБН $> 2,0 \times 10^9/l$, с медиана на честотата на прилагане 3 дни за седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на АБН $> 2,0 \times 10^9/l$.

Начин на приложение

Обратимост на неутропенията или поддържане на нормален неутрофилен брой: Grastofil трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Клиничните проучвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в старческа възраст и не са провеждани специални проучвания в тази група. По тази причина не могат да бъдат направени конкретни препоръки за дозировката.

Пациенти с бъбречно/чернодробно увреждане

Проучванията с филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. При тези обстоятелства не се налага коригиране на дозата.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения и злокачествени заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите, изследвани по програмата за проучвания при ТХН, са били под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението в тази възрастова група, включваща най-много пациенти с конгенитална неутропения, е несъмнена. Липсват различия по отношение профилите на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани по повод ТХН.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни, деца и юноши, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките за дозата при педиатрични пациенти са същите като тези при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани.

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Свръхчувствителност

При пациенти, лекувани с филграстим, има съобщения за свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникнали при първоначално или последващо лечение. При пациенти с клинично значима свръхчувствителност приложението на филграстим трябва да се преустанови окончателно. Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Нежелани реакции, свързани с белите дробове

Има съобщения за нежелани реакции, свързани с белите дробове и по-конкретно интерстициална белодробна болест след прилагане на G-CSF. Възможно е пациентите с

анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробна инфилтрация и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром (ARDS). Лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Гломерулонефрит

Има съобщения за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим. В повечето случаи събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим и пегфилграстим. Препоръчва се проследяване на урината.

Синдром на пропускливост на капилярите

За синдрома на пропускливост на капилярите, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, е съобщено след прилагане на гранулоцитен колониостимулиращ фактор и се характеризира с хипотензия, хипоалбуминемия, едема и хемоконцентрация. Пациентите, които развиват симптоми на синдрома на пропускливост на капилярите, трябва да се наблюдават внимателно и да получат стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимостта от интензивна терапия (вижте раздел 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

Като цяло асимптомни случаи на спленомегалия и случаи на руптура на слезката са съобщавани при пациенти и здрави донори след прилагане на филграстим. Някои от случаите на руптура на слезката са били фатални. Затова размерът на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клиничен преглед, ехография). Диагнозата руптура на слезката трябва да се обмисли при донори и/или пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка в горната част на рамото. Отбелязано е, че намаляването на дозата забавя или спира прогресията на уголемяването на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3% от пациентите се е наложила спленектомия.

Злокачествен клетъчен растеж

Гранулоцитният колониостимулиращ фактор може да повиши растежа на миелоидни клетки *in vitro* и подобни ефекти може да се наблюдават върху някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия. Филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична ОМЛ, филграстим трябва да се прилага с повишено внимание. Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* ОМЛ под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t(8; 21), t(15; 17), и inv(16)].

Тромбоцитопения

Съобщава се за тромбоцитопения при пациенти, получаващи филграстим. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Трябва да се вземе решение за временно прекратяване на лечението или намаляване дозата филграстим при пациенти с тежка хронична неутропения, които развиват тромбоцитопения (брой на тромбоцитите < 100 x 10⁹/l).

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите с ракови заболявания, получаващи филграстим при дози, надвишаващи 0,3 MU/kg/ден (3 микрограма/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза, обаче, по време на терапията с филграстим трябва периодично да се изследва броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания максимален спад (надир), приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Ако при приложение за мобилизация на РВРС броят на левкоцитите се увеличи до $> 70 \times 10^9/l$, приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува имуногенен потенциал. Честотата на производство на антитела срещу филграстим е ниска като цяло. Както се очаква при всички биологични средства, възникват свързващи антитела; понастоящем, обаче, те не са свързани с неутрализиращата активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Получените симптоми включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., С-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

Специални предупреждения и предпазни мерки при съпътстващи заболявания

Специални предпазни мерки при сърповидноклетъчна анемия при хетерозиготни и хомозиготни пациенти

Има съобщения за кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, при употреба на филграстим при хетерозиготни и хомозиготни пациенти със сърповидноклетъчна анемия. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание при предписването на филграстим при хетерозиготни и хомозиготни пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Остеопороза

При продължително лечение с филграстим за повече от 6 месеца може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти с ракови заболявания

Филграстим не трябва да се използва за повишаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над утвърдените схеми на прилагане.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните лекарствени продукти могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (моля вижте информацията за предписване на конкретните използвани химиотерапевтични лекарствени продукти).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписаната схема), възможно е пациентът да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Необходимо е особено внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични

лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Установено е, че използването на мобилизирани с филграстим РВРС понижава степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Други специални предпазни мерки

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прогениторни клетки. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на броя на неутрофилите. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, подложени на екстензивна лъчетерапия или химиотерапия или тези с туморна инфилтрация на костния мозък).

Има единични съобщения за съдови нарушения, включително венооклузивна болест и нарушения в обема на течностите, при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 4.8 и 5.1).

Повишената хематопоеична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни патологични находки при образните изследвания на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образните изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизация

Няма проспективни рандомизирани сравнения на двата препоръчителни методи за мобилизация (само филграстим или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия) при една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните тестове за CD34⁺ клетки означава, че е трудно пряко сравнение между различните проучвания. По тази причина е трудно да бъде препоръчан оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се обмисли във връзка с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Предходна експозиция на цитотоксични лекарствени продукти

Възможно е при пациентите, предварително подложени на много продължителна миелосупресивна терапия, да не се постигне достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителната минимална продукция ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg) или акцелерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични лекарствени продукти показват специфична токсичност към хематопоеичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Лекарствени продукти като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, преди опитите за мобилизация на прогениторните клетки, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или кармустин (BCNU) едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. При предстояща трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки се препоръчва планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента. При такива пациенти трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия с високи дози. Ако прирастът е недостатъчен, измерено според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

Оценка на продукцията на прогениторни клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третирани с филграстим, трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на CD34⁺ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и следователно резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след химиотерапия с високи дози показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg се основава на публикации за постигнат резултат на адекватно хематологично възстановяване. Продукции, надвишаващи този минимален прираст, изглежда корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с пониски стойности – с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза за здравите донори и трябва да се прилага само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като се отдели специално внимание на хематологичните показатели и на данните за инфекциозни заболявания.

Не са проучвани безопасността и ефикасността на филграстим при здрави донори на възраст под 16 години или над 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от изследваните участници. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/l$, които се отдават на процедурата на левкафереза.

При необходимост от провеждане на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$ преди левкаферезата; по принцип афереза не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите $< 75 \times 10^9/l$.

Левкафереза не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата.

Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Наблюдавани са преходни цитогенетични отклонения след прилагане на G-CSF при здрави донори. Значимостта на тези промени не е известна. Не може да бъде обаче изключен рискът от провокиране на злокачествено миелоидно клониране. Препоръчва се центърът за афереза да извършва системно регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки в продължение на най-малко 10 години, за да се осигури наблюдение на дългосрочната безопасност.

Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим
Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенните РВРС присадки и реципиента могат да бъдат свързани с повишен риск от развитие на остра или хронична реакция на присадката срещу приемателя (GvHD), в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предпазни мерки при пациенти с ТХН

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения, при които се развива левкемия или има данни за еволюция на левкемията.

Кръвна картина

Възможно е възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори, което налага стриктно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоеични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и kariотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с тежка хронична неутропения, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластични синдроми (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка се установяват патологични изменения, в това число монозомия 7. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с тежка хронична неутропения предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да се изключат причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции. Хематурията е честа, а протеинурия се наблюдава при малък брой пациенти. Проследяването на това събитие изисква периодично изследване на урината.

Не са проучени безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

Кръвна картина

АБН трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на броя на неутрофилите при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва ежедневно измерване на АБН. След това измерването на АБН трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и след това - един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MU (300 микрограма)/ден филграстим е възможно да се наблюдават големи флукутации на АБН на пациентите с течение на времето. За определяне на най-ниската стойност (надир) на АБН при даден пациент се препоръчва вземането на кръвните проби да се извършва непосредствено преди прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарства

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивни лекарствени продукти. Поради вероятността за получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът може да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции, инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси, напр. лимфом. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествено заболяване трябва да се обмисли назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес, не са добре проучени.

Всички пациенти

Този лекарствен продукт съдържа 50 mg сорбитол. Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, освен при категорична необходимост.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е.- може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивна цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим не се препоръчва в периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-Fluorouracil, показват възможна екзацербация на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини все още не са проучени в клинични проучвания.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, се очаква той да потенцира ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било официално проучвано, няма данни, че такова взаимодействие е вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Наблюдавана е увеличена честота на загуба на плода при зайци, при експозиции, многократно по-високи от клиничната, и при наличие на токсичност за майката (вж. точка 5.3). В литературата има съобщения, показващи трансплацентарното преминаване на филграстим при бременни жени.

Филграстим не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим /метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Филграстим не засяга репродуктивните способности или фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3). Влиянието на филграстим върху фертилитета при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Филграстим повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може да се появи замаяност след приложението на филграстим (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с филграстим, включват анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и остър респираторен дистрес синдром (ARDS), синдром на пропускливост на капилярите, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация до миелопластичен синдром или левкемия при пациенти с ТХН, GvHD при пациенти, подложени на алогенна костномозъчна трансплантация или трансплантация на прогениторни клетки на клетки от периферна кръв, и сърповидноклетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчно заболяване.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са пирексия, мускулно-скелетна болка (която включва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна гръдна болка, болка във врата), анемия, повръщане и гадене. В клинични проучвания при пациенти с ракови заболявания мускулно-скелетната болка е слаба до умерена при 10% и силна при 3% от пациентите.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Данните в следващите таблици описват нежеланите реакции, които се съобщават от клиничните проучвания и при спонтанни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Инфекции и инфестации		Сепсис Бронхит Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия ^д	Спленомегалия ^а Понижен хемоглобин ^д	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповидноклетъчна анемия с криза
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност Лекарствена свръх- чувствителност ^а Реакция на присадката срещу приемателя ^б	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит ^а Повишена лактат деhidrogenаза в кръвта	Хиперурикемия Повишена пикочна киселина в кръвта	Понижена глюкоза в кръвта Псевдоподагра ^а (Пирофосфатна хондрокалциноза) Нарушения в обема на течностите
Психични нарушения		Безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие ^а	Замаяност Хипоестезия Парестезия		

Системо- органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Съдови нарушения		Хипертония Хипотония	Венооклузивна болест ^г	Синдром на пропускливост на капилярите ^а Аортит
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза Диспнея Кашлица ^а Оро-фарингеална болка ^{а, д} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^а Дихателна недостатъчност ^а Белодробен оток ^а Белодробен кръвоизлив Интерстициална белодробна болест ^а Белодробна инфилтрация ^а Хипоксия	
Стомашно- чревни нарушения	Диария ^{а, д} Повръщане ^{а, д} Гадене ^а	Болка в устата Констипация ^д		
Хепатобилиарни нарушения		Хепатомегалия Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена гама- глутамил трансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^а	Обрив ^а Еритем	Макулопапулозен обрив	Кожен васкулит ^а Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза)
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно- скелетна болка ^б	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на ревматоиден артрит

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Гломерулонефрит Промени в урината
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^a Възпаление на лигавиците ^a Пирексия	Гръдна болка ^a Болка ^a Астения ^a Неразположение ^d Периферен едем ^d	Реакция на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция към трансфузията ^d		

^aВижте раздел: Описание на избрани нежелани реакции

^bИма съобщения за GvHD и фатални случаи при пациенти след аlogenна костномозъчна трансплантация (вж. раздел Описание на избрани нежелани реакции)

^cВключва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна гръдна болка, болка във врата

^dСлучаите са наблюдавани в постмаркетинговия период при пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация или мобилизация на PBPC

^eНежелани събития с по-висока честота при пациенти, лекувани с филграстим, в сравнение с плацебо и свързани с последствията от подлежащото злокачествено заболяване или цитотоксичната химиотерапия.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Свръхчувствителност

Съобщава се за реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония, възникнали при първоначалното или при последващо лечение в клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Най-общо, по-чести са съобщенията след интравенозно прилагане. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде окончателно преустановено.

Нежелани реакции, свързани с белия дроб

При клиничните проучвания и в постмаркетинговия период има съобщения за нежелани реакции, свързани с белия дроб, включително интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, като в някои случаи те са довели до дихателна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

Съобщава се за случаи на спленомегалия и руптура на слезката след приложение на филграстим. Някои от случаите на руптура на слезката са били с летален изход (вж. точка 4.4).

Синдром на пропускливост на капилярите

Съобщава се за случаи на синдром на пропускливост на капилярите при употреба на гранулоцитен колониостимулиращ фактор. По принцип, те са възниквали при пациенти със злокачествени заболявания в напреднал стадий, сепсис, при такива, при които са използвани няколко лекарствени продукта за химиотерапия, или които са подложени на афереза (вж. точка 4.4).

Кожен васкулит

В постмаркетинговия период има съобщения за кожен васкулит при лекувани с филграстим пациенти. Механизмът на възникване на васкулита при пациенти на лечение с филграстим не е известен. При продължителна употреба се съобщава за кожен васкулит при 2% от пациентите с ТХН.

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 41% от здравите донори и преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след лечение с филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от донорите (вж. точка 4.4).

Синдром на Sweet

Има съобщения за случаи със синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) при пациенти, лекувани с филграстим.

Псевдоподагра (пирофосфатна хондрокалциноза)

Има съобщения за псевдоподагра (пирофосфатна хондрокалциноза) при пациенти с рак, които са на лечение с филграстим.

GvHD

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след аlogenна костномозъчна трансплантация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Данните от клиничните проучвания с филграстим при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни, деца и юноши, подложени на цитотоксична химиотерапия, като се предполага, че няма свързани с възрастта различия във фармакокинетиката на филграстим. Единствената системно съобщавана нежелана реакция е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при популацията на възрастните.

Няма достатъчни данни за по-нататъшна оценка на употребата на филграстим при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефективността между индивиди над 65-годишна възраст в сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия и клиничният опит не е открил разлики в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти. Няма достатъчно данни, за да се оцени употребата на филграстим при пациенти в старческа възраст за други одобрени показания на Grastofil.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения (ТХН)

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са били съобщени при педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения, получаващи продължително лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не са проучени ефектите от предозиране с Grastofil. Спирането на лечението с филграстим обикновено води до 50% намаляване на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимуланти, колониостимулиращи фактори, АТС код: L03AA02

Grastofil е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Фармакодинамични ефекти

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Grastofil, съдържащ γ -metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшествваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Изследванията на хемотаксичните свойства и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод на остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират значително по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване за оценяване на употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва евентуално повишаване на риска за реакция на присадката срещу приемателя, на свързаната с лечението смъртност и на смъртността при прилагане на G-CSF. При едно отделно международно ретроспективно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии, не е наблюдаван ефект върху риска за реакция на присадката срещу приемателя, за свързана с лечението смъртност и смъртност. Един мета-анализ, обхващащ проучванията с алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и 1 проучване с контрол на случаите, не е показал ефект върху риска за остра реакция на присадката срещу приемателя, хронична реакция на присадката срещу приемателя или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95% ДИ) за реакция на присадката срещу приемателя и свързана с лечението смъртност след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Вид публикация	Период на проучването	N	Остри реакции на присадката срещу приемателя степен II - IV	Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свързана с лечението смъртност
Мета-анализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aАнализът обхваща проучвания, включващи костно-мозъчна трансплантация в този период; при някои проучвания е използван GM-CSF

^bАнализът включва пациенти, подложени на костно-мозъчна трансплантация в този период

Употреба на филграстим за мобилизиране на РВРС при здрави донори преди алогенна трансплантация на РВРС

При здрави донори прилагането на доза от 10 микрограма/kg/ден подкожно в продължение на 4-5 последователни дни позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg телесно тегло от реципиента при повечето донори след две левкаферези.

Прилагането на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с ТХН (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво повишение на АБН в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планираната схема на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите с HIV инфекция, третирани с филграстим, показват ускорена репликация на HIV.

Както и при останалите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на препоръчителните дози, серумните концентрации се поддържат над 10 ng/ml в продължение на 8-16 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

Елиминиране

Установено е, че клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи порядък, както след подкожно, така и след интравенозно приложение. Серумният елиминационен полуживот на филграстим е приблизително 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия на филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, е показала липса на кумулиране на лекарството и съпоставим полуживот.

Линейност

Съществува положителна линейна корелация между дозата и серумната концентрация на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

С филграстим са провеждани проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 1 година, разкриващи промени, които могат да се обяснят с очакваните фармакологични действия, включително повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна гранулопоеза и уголемяване на далака. Всички тези промени са обратими след прекратяване на лечението.

Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучени при плъхове и зайци. Интравенозното (80 µg/kg/ден) приложение на филграстим при зайци през периода на органогенезата е токсично за майката, като се наблюдават увеличен брой спонтанни аборти, постимплантационни загуби и понижени среден брой малки при едно раждане и фетално тегло.

Въз основа на съобщените данни относно друг продукт с филграстим, сходен с Grastofil, се наблюдават сравними находки и увеличен брой фетални малформации при 100 µg/kg/ден – токсична за майката доза, която съответства на системна експозиция, приблизително 50-90 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза 5 µg/kg/ден. Нивото без наблюдавани нежелани реакции за ембрио-феталната токсичност при това проучване е 10 µg/kg/ден, което съответства на системна експозиция, приблизително 3-5 пъти по-висока от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не се наблюдава токсичност за майката или фетуса при дози до 575 µg/kg/ден. При потомството на плъхове, на които е прилаган филграстим през перинаталния и лактационния период, се наблюдават забавяне на външната диференциация и забавен растеж (≥ 20 µg/kg/ден) и леко понижена преживяемост (100 µg/kg/ден).

Не е установен ефект на филграстим по отношение на фертилитета на мъжките или женските плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Разреденият филграстим може да се абсорбира по стъклени или пластмасови материали.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор в продължение на 24 часа при 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Случайното еднократно излагане на Grastofil на отрицателни температури не повлиява негативно стабилността му. Ако експозицията е била по-дълга от 24 часа или препаратът е бил замразен повече от един път, Grastofil не трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади Grastofil от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не над 25°C) за период до 15 дни. В края на този период, Grastofil не трябва да бъде поставян обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана на върха и градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (латекс, вж. точка 4.4). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Видове опаковки: картонени опаковки, съдържащи 1 или 5 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако е необходимо Grastofil може да се разреди в 5%-ен инжекционен/инфузионен разтвор на глюкоза. Разреждането до крайна концентрация по-ниска от 0,2 MU (2 µg) на милилитър не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. Да не се разклаща.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на

милилитър, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Grastofil не съдържа консервант. С оглед на евентуален риск от микробно замърсяване, предварително напълнените с Grastofil спринцовки са само за еднократна употреба.

Когато е разреден в 5% глюкоза, Grastofil е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Нидерландия
Тел.: +31 (0)71 565 77 77
Факс: +31 (0)71 565 77 78

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/877/001
EU/1/13/877/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 октомври 2013
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Grastofil 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от разтвора съдържа 96 милиона единици (MU) (еквивалентни на 960 микрограма [μg]) филграстим (filgrastim).

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 48 MU (480 микрограма) филграстим (960 микрограма/ml).

Филграстим (метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор) е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество с известно действие

Всеки милилитър от разтвора съдържа 50 mg сорбитол (E420) (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Grastofil е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, лекувани с утвърдена цитотоксична химиотерапия по повод на злокачествено заболяване (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миеоблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация, за които се приема, че са с повишен риск от продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на Grastofil са сходни при възрастни, деца и юноши, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Grastofil е показан за мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка, конгенитална, циклична или идиопатична неутропения и абсолютен брой неутрофили (АБН) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, и анамнеза за тежки или рецидивиращи инфекции е показано продължително приложение на Grastofil с цел повишаване на броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Grastofil е показан за лечение на персистираща неутропения (АБН по-нисък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, с цел намаляване на риска от бактериални инфекции, когато другите възможности за овладяване на неутропенията са

неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Grastofil трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, който има опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологичен опит и разполага с необходимите диагностични средства. Процедурите на мобилизиране и афереза трябва да се провеждат в сътрудничество с онко-хематологичен център, който има достатъчен опит в тази област, и в който може коректно да се проведе проследяването на хематопоеичните прогениторни клетки.

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Дозировка

Препоръчителната доза Grastofil е 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден). Първата доза Grastofil трябва да бъде приложена не по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. При рандомизирани клинични проучвания е използвана подкожно прилагана доза 230 микрограма/m²/ден (4,0 до 8,4 микрограма/kg/ден).

Ежедневното приложение на Grastofil трябва да продължи до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. След утвърдена химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия се очаква, че продължителността на лечението за постигане на тези критерии ще бъде до 14 дни. След индукционно и консолидиращо лечение за остра миелоидна левкемия продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на приложената цитотоксична химиотерапия.

При пациентите, лекувани с цитотоксична химиотерапия, обикновено се установява преходно повишаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започването на лечението с Grastofil. За стабилен терапевтичен отговор, обаче, терапията с Grastofil не трябва да се преустановява преди преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и преди възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно преустановяване на лечението с Grastofil, преди необходимото време за преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир).

Начин на приложение

Grastofil може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в разтвор на 5% глюкоза, приложен в продължение на 30 минути (вж. Точка 6.6). В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от едно проучване с прилагане на единична доза свидетелстват за това, че е възможно при интравенозно приложение продължителността на ефекта да е скъсена. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай.

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Дозировка

Препоръчителната начална доза Grastofil е 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден). Първата доза Grastofil трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия и най-малко 24 часа след костномозъчната инфузия.

След преминаване над стойността за максималния спад на неутрофилите (надир), дневната доза Grastofil трябва да бъде титрирана в зависимост от неутрофилния отговор, както следва:

Абсолютен брой на неутрофилите (АБН)	Корекция на дозата Grastofil
АБН > 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 последователни дни	Да се намали до 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден)
След това, ако АБН остане > 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 последователни дни	Да се спре прилагането на Grastofil
Ако АБН спадне до < 1,0 x 10 ⁹ /л по време на периода на лечение, дозата Grastofil трябва да се повиши отново в съответствие с описаните по-горе стъпки	
ANC = абсолютен брой неутрофили	

Начин на приложение

Grastofil може да се прилага като 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия, или чрез непрекъснатата 24-часова подкожна инфузия. Grastofil трябва да се разрежда в 20 ml разтвор на 5% глюкоза (вж. точка 6.6).

За мобилизацията на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на РВРС

Дозировка

Препоръчителната доза Grastofil за мобилизиране на РВРС, ако се използва като монотерапия, е 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден) за 5-7 последователни дни. Време на извършване на левкафереза: една или две левкаферези в дни 5 и 6, което често е достатъчно. При други обстоятелства е възможно да са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на Grastofil трябва да се продължава до последната левкафереза.

Препоръчителната доза Grastofil за мобилизиране на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден), от първия ден след края на химиотерапията до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се извършва в периода, когато АБН се увеличи от < 0,5 x 10⁹/л до > 5,0 x 10⁹/л. При пациенти, които не са били подложени на тежка химиотерапия, често е достатъчна една левкафереза. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкаферези.

Начин на приложение

Grastofil за мобилизация на РВРС, ако се използва като монотерапия

Grastofil може да се прилага като 24-часова непрекъсната подкожна инфузия или подкожна инжекция. За инфузиите Grastofil трябва да се разрежда в 20 ml разтвор на 5% глюкоза (вж. точка 6.6).

Grastofil за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия
Grastofil трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизацията на РВРС при здрави донори, преди алогенна трансплантация на РВРС

Дозировка

За мобилизация на РВРС при здрави донори, Grastofil трябва да се прилага в доза 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден) в продължение на 4-5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на 4 x 10⁶ CD34⁺ клетки/kg телесно тегло на пациента.

Начин на приложение

Grastofil трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (ТХН)

Дозировка

Конгенитална неутропения: препоръчителната начална доза е 1,2 MU/kg/ден (12 микрограма/kg/ден), приложена като единична доза или разделена на няколко апликации. Идиопатична или циклична неутропения: препоръчителната начална доза е 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден), приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Коригиране на дозата: Grastofil трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне $1,5 \times 10^9/l$ и може да се поддържа над това ниво. След постигане на отговора е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на това ниво. Необходимо е дългосрочно ежедневно приложение за поддържане на адекватен брой на неутрофилите. След една до две седмици лечение началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. След това, дозата може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1-2 седмици с цел поддържане на средния брой на неутрофилите между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. Може да се обмисли ускорена схема за повишаване на дозата при пациенти с тежки инфекции. При клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза $\leq 2,4$ MU/kg/ден (24 микрограма/kg/ден). Не е установена безопасността на Grastofil при дългосрочно прилагане при дози, надвишаващи 2,4 MU/kg/ден (24 микрограма/kg/ден) при пациенти с тежка хронична неутропения.

Начин на приложение

Конгенитална, идиопатична или циклична неутропения: Grastofil трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

Дозировка

За преодоляване на неутропенията

Препоръчителната начална доза Grastofil е 0,1 MU/kg/ден (1 микрограм/kg/ден), с възходящо титриране до максимум 0,4 MU/kg/ден (4 микрограма/kg/ден), докато нормалният брой неутрофили се достигне и може да се поддържа ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). В клинични проучвания $> 90\%$ от пациентите се повлияват при тези дози, постигайки обратимост на неутропенията с медиана 2 дни.

При малък брой пациенти ($< 10\%$) са били необходими дози до 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден) за постигане на обратимост на неутропенията.

За поддържане на нормален брой неутрофили

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално коригиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MU/ден (300 микрограма/ден). Може да се наложи допълнително коригиране на дозата, определено от АБН на пациента, с цел поддържане на броя на неутрофилите $> 2,0 \times 10^9/l$. При клинични проучвания е било необходимо прилагане на 30 MU/ден (300 микрограма/ден) в 1-7 дни от седмицата за поддържането на АБН $> 2,0 \times 10^9/l$, с медиана на честотата на прилагане 3 дни за седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на АБН $> 2,0 \times 10^9/l$.

Начин на приложение

Обратимост на неутропенията или поддържане на нормален неутрофилен брой: Grastofil трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Клиничните проучвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в старческа възраст и не са провеждани специални проучвания в тази група. По тази причина не могат да бъдат направени конкретни препоръки за дозировката.

Пациенти с бъбречно/чернодробно увреждане

Проучванията с филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. При тези обстоятелства не се налага коригиране на дозата.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения и злокачествени заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите, изследвани по програмата за проучвания при ТХН са били под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението в тази възрастова група, включваща най-много пациенти с конгенитална неутропения, е несъмнена. Липсват различия по отношение профилите на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани по повод ТХН.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни, деца и юноши, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките за дозата при педиатрични пациенти са същите като тези при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани.

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Свръхчувствителност

При пациенти, лекувани с филграстим, има съобщения за свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникнали при първоначално или последващо лечение. При пациенти с клинично значима свръхчувствителност приложението на филграстим трябва да се преустанови окончателно. Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Нежелани реакции свързани с белите дробове

Има съобщения за нежелани реакции свързани с белите дробове и по-конкретно интерстициална белодробна болест след прилагане на G-CSF. Възможно е пациентите с анамнеза за скоросни белодробни инфилтрати или пневмония да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробна инфилтрация и влошаване на

белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром (ARDS). Лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Гломерулонефрит

Има съобщения за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим. В повечето случаи събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим и пегфилграстим. Препоръчва се проследяване на урината.

Синдром на пропускливост на капилярите

За синдрома на пропускливост на капилярите, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, е съобщено след прилагане на гранулоцитен колониостимулиращ фактор и се характеризира с хипотензия, хипоалбуминемия, едема и хемоконцентрация. Пациентите, които развиват симптоми на синдрома на пропускливост на капилярите, трябва да се наблюдават внимателно и да получат стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимостта от интензивна терапия (вижте раздел 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

Като цяло асимптомни случаи на спленомегалия и случаи на руптура на слезката са съобщавани при пациенти и здрави донори след прилагане на филграстим. Някои от случаите на руптура на слезката са били фатални. Затова размерът на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клиничен преглед, ехография). Диагнозата руптура на слезката трябва да се обмисли при донори и/или пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка в горната част на рамото. Отбелязано е, че намаляването на дозата забавя или спира прогресията на уголемяването на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3% от пациентите се е наложила спленектомия.

Злокачествен клетъчен растеж

Гранулоцитният колониостимулиращ фактор може да повиши растежа на миелоидни клетки *in vitro* и подобни ефекти може да се наблюдават върху някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия. Филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична ОМЛ, филграстим трябва да се прилага с повишено внимание. Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* ОМЛ под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t(8; 21), t(15; 17), и inv(16)].

Тромбоцитопения

Съобщава се за тромбоцитопения при пациенти, получаващи филграстим. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Трябва да се вземе решение за временно прекратяване на лечението или намаляване дозата филграстим при пациенти с тежка хронична неутропения, които развиват тромбоцитопения (брой на тромбоцитите < 100 x 10⁹/l).

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите с ракови заболявания, получаващи филграстим при дози, надвишаващи 0,3 MU/kg/ден (3 микрограма/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ 100 x 10⁹/l. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи

се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза, обаче, по време на терапията с филграстим трябва периодично да се изследва броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания максимален спад (надир), приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Ако при приложение за мобилизация на РВРС броят на левкоцитите се увеличи до $> 70 \times 10^9/l$, приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува имуногенен потенциал. Честотата на производство на антитела срещу филграстим е ниска като цяло. Както се очаква при всички биологични средства, възникват свързващи антитела; понастоящем, обаче, те не са свързани с неутрализиращата активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Получените симптоми включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., C-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

Специални предупреждения и предпазни мерки при съпътстващи заболявания

Специални предпазни мерки при сърповидноклетъчна анемия при хетерозиготни и хомозиготни пациенти

Има съобщения за кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, при употреба на филграстим при хетерозиготни и хомозиготни пациенти със сърповидноклетъчна анемия. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание при предписването на филграстим при хетерозиготни и хомозиготни пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Остеопороза

При продължително лечение с филграстим за повече от 6 месеца може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти с ракови заболявания

Филграстим не трябва да се използва за повишаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над утвърдените схеми на прилагане.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните лекарствени продукти могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (моля вижте информацията за предписване на конкретните използвани химиотерапевтични лекарствени продукти).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписаната схема), възможно е пациентът да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Необходимо е особено внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Установено е, че използването на мобилизирани с филграстим РВРС понижава степента на

задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Други специални предпазни мерки

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прогениторни клетки. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на броя на неутрофилите. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, подложени на екстензивна лъчетерапия или химиотерапия или тези с туморна инфилтрация на костния мозък).

Има единични съобщения за съдови нарушения, включително венооклузивна болест и нарушения в обема на течностите, при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 4.8 и 5.1).

Повишената хематопоеична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни патологични находки при образните изследвания на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образните изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на ВВРС

Мобилизация

Няма проспективни рандомизирани сравнения на двата препоръчителни методи за мобилизация (само филграстим или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия) при една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните тестове за CD34⁺ клетки означава, че е трудно пряко сравнение между различните проучвания. По тази причина е трудно да бъде препоръчан оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се обмисли във връзка с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Предходна експозиция на цитотоксични лекарствени продукти

Възможно е при пациентите, предварително подложени на много продължителна миелосупресивна терапия, да не се постигне достатъчна мобилизация на ВВРС за достигане на препоръчителната минимална продукция (2,0 x 10⁶ CD34⁺ клетки/kg) или акцелерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични лекарствени продукти показват специфична токсичност към хематопоеичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Лекарствени продукти като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, преди опитите за мобилизация на прогениторните клетки, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или кармустин (BCNU) едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. При предстояща трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки се препоръчва планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента. При такива пациенти трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия с високи дози. Ако прирастът е недостатъчен, измерено според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

Оценка на продукцията на прогениторни клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третирани с

филграстим, трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на CD34⁺ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и следователно резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след химиотерапия с високи дози показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg се основава на публикации за постигнат резултат на адекватно хематологично възстановяване. Продукции, надвишаващи този минимален прираст, изглежда корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с пониски стойности – с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза за здравите донори и трябва да се прилага само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като се отдели специално внимание на хематологичните показатели и на данните за инфекциозни заболявания.

Не са проучвани безопасността и ефикасността на филграстим при здрави донори на възраст под 16 години или над 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от изследваните участници. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/l$, които се отдават на процедурата на левкафереза.

При необходимост от провеждане на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$ преди левкаферезата; по принцип афереза не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите $< 75 \times 10^9/l$.

Левкафереза не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата.

Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Наблюдавани са преходни цитогенетични отклонения след прилагане на G-CSF при здрави донори. Значимостта на тези промени не е известна. Не може да бъде обаче изключен рискът от провокиране на злокачествено миелоидно клониране. Препоръчва се центърът за афереза да извършва системно регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки в продължение на най-малко 10 години, за да се осигури наблюдение на дългосрочната безопасност.

Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим
Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенните РВРС присадки и реципиента могат да бъдат свързани с повишен риск от развитие на остра или хронична реакция на присадката срещу приемателя (GvHD), в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предпазни мерки при пациенти с ТХН

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения, при които се развива левкемия или има данни за еволюция на левкемията.

Кръвна картина

Възможно е възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори, което налага стриктно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропени от други хематопоеични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и kariотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с тежка хронична неутропения, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластични синдроми (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка се установяват патологични изменения, в това число монозомия 7. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с тежка хронична неутропения предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да се изключат причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции.

Хематурията е честа, а протеинурия се наблюдава при малък брой пациенти. Проследяването на това събитие изисква периодично изследване на урината.

Не са проучени безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

Кръвна картина

АБН трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на броя на неутрофилите при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва ежедневно измерване на АБН. След това измерването на АБН трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и след това - един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MU (300 микрограма)/ден филграстим е възможно да се наблюдават големи флукутации на АБН на пациентите с течение на времето. За определяне на най-ниската стойност (надир) на АБН при даден пациент се препоръчва вземането на кръвните проби да се извършва непосредствено преди прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарства

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивни лекарствени продукти. Поради вероятността за получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът може да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения

и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции, инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси, напр. лимфом. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествено заболяване трябва да се обмисли назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес, не са добре проучени.

Всички пациенти

Този лекарствен продукт съдържа 50 mg сорбитол. Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, освен при категорична необходимост.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е.- може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивна цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим не се препоръчва в периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-Fluorouracil, показват възможна екзацербация на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини все още не са проучени в клинични проучвания.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, се очаква той да потенцира ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било официално проучвано, няма данни, че такова взаимодействие е вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Наблюдавана е увеличена честота на загуба на плода при зайци, при експозиции, многократно по-високи от клиничната, и при наличие на токсичност за майката (вж. точка 5.3). В литературата има съобщения, показващи трансплацентарното преминаване на филграстим при бременни жени.

Филграстим не се препоръчва по време на бременност

Кърмене

Не е известно дали филграстим/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Филграстим не засяга репродуктивните способности или фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3). Влиянието на филграстим върху фертилитета при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Филграстим повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може да се появи замаяност след приложението на филграстим (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с филграстим, включват анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и остър респираторен дистрес синдром (ARDS), синдром на пропускливост на капилярите, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация до миелопластичен синдром или левкемия при пациенти с ТХН, GvHD при пациенти, подложени на алогенна костномозъчна трансплантация или трансплантация на прогениторни клетки на клетки от периферна кръв, и сърповидноклетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчно заболяване.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са пирексия, мускулно-скелетна болка (която включва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна гръдна болка, болка във врата), анемия, повръщане и гадене. В клинични проучвания при пациенти с ракови заболявания мускулно-скелетната болка е слаба до умерена при 10% и силна при 3% от пациентите.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Данните в следващите таблици описват нежеланите реакции, които се съобщават от клиничните проучвания и при спонтанни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много често (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Инфекции и инфестации		Сепсис Бронхит Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия ^д	Спленомегалия ^а Понижен хемоглобин ^д	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповидноклетъчна анемия с криза

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Нарушения на имуунната система			Свръхчувствителност Лекарствена свръх- чувствителност ^a Реакция на присадката срещу приемателя ^b	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит ^a Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	Хиперурикемия Повишена пикочна киселина в кръвта	Понижена глюкоза в кръвта Псевдоподагра ^a (Пирофосфатна хондрокалциноза) Нарушения в обема на течностите
Психични нарушения		Безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие ^a	Замаяност Хипоестезия Парестезия		
Съдови нарушения		Хипертония Хипотония	Венооклузивна болест ^г	Синдром на пропускливост на капилярите ^a Аортит
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза Диспнея Кашлица ^a Оро-фарингеална болка ^{a, д} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^a Дихателна недостатъчност ^a Белодробен оток ^a Белодробен кръвоизлив Интерстициална белодробна болест ^a Белодробна инфилтрация ^a Хипоксия	
Стомашно- чревни нарушения	Диария ^{a, д} Повръщане ^{a, д} Гадене ^a	Болка в устата Констипация ^д		
Хепатобилиарни нарушения		Хепатомегалия Повишена алкална фосфатаза в	Повишена аспаргат аминотрасфераза Повишена гама- глутамил	

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
		кръвта	трансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia ^a	Обрив ^a Еритем	Макулопапулозен обрив	Кожен васкулит ^a Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка ^b	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Гломерулонефрит Промени в урината
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^a Възпаление на лигавиците ^a Пирексия	Гръдна болка ^a Болка ^a Астения ^a Неразположение ^d Периферен едем ^d	Реакция на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция към трансфузията ^d		

^aвижте раздел в (Описание на избрани нежелани реакции).

^bИма съобщения за GvHD и фатални случаи при пациенти след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. раздел Описание на избрани нежелани реакции)

^cВключва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна гръдна болка, болка във врата

^dСлучаите са наблюдавани в постмаркетинговия период при пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация или мобилизация на РВРС

^eНежелани събития с по-висока честота при пациенти, лекувани с филграстим, в сравнение с плацебо и свързани с последствията от подлежащото злокачествено заболяване или цитотоксичната химиотерапия.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Свръхчувствителност

Съобщава се за реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония, възникнали при първоначалното или при последващо лечение в клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Най-общо, по-чести са съобщенията след интравенозно прилагане. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде окончателно преустановено.

Нежелани реакции, свързани с белия дроб

При клиничните проучвания и в постмаркетинговия период има съобщения за нежелани реакции, свързани с белия дроб, включително интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, като в някои случаи те са довели до дихателна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

Съобщава се за случаи на спленомегалия и руптура на слезката след приложение на филграстим. Някои от случаите на руптура на слезката са били с летален изход (вж. точка 4.4).

Синдром на пропускливост на капилярите

Съобщава се за случаи на синдром на пропускливост на капилярите при употреба на гранулоцитен колониостимулиращ фактор. По принцип, те са възниквали при пациенти със злокачествени заболявания в напреднал стадий, сепсис, при такива, при които са използвани няколко лекарствени продукта за химиотерапия, или които са подложени на афереза (вж. точка 4.4).

Кожен васкулит

В постмаркетинговия период има съобщения за кожен васкулит при лекувани с филграстим пациенти. Механизмът на възникване на васкулита при пациенти на лечение с филграстим не е известен. При продължителна употреба се съобщава за кожен васкулит при 2% от пациентите с ТХН.

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 41% от здравите донори и преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след лечение с филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от донорите (вж. точка 4.4).

Синдром на Sweet

Има съобщения за случаи със синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) при пациенти, лекувани с филграстим.

Псевдоподагра (пирофосфатна хондрокалциноза)

Има съобщения за псевдоподагра (пирофосфатна хондрокалциноза) при пациенти с рак, които са на лечение с филграстим.

GvHD

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след аlogenна костномозъчна трансплантация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Данните от клиничните проучвания с филграстим при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни, деца и юноши, подложени на цитотоксична химиотерапия, като се предполага, че няма свързани с възрастта различия във фармакокинетиката на филграстим. Единствената системно съобщавана нежелана реакция е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при популацията на възрастните.

Няма достатъчни данни за по-нататъшна оценка на употребата на филграстим при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефективността между индивиди над 65-годишна възраст в сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия и клиничният опит не е открил разлики в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти. Няма достатъчно данни, за да се оцени употребата на филграстим при пациенти в старческа възраст за други одобрени показания на Grastofil.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения (ТХН)

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са били съобщени при педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения, получаващи продължително лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Не са проучени ефектите от предозиране с Grastofil. Спирането на лечението с филграстим обикновено води до 50% намаляване на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимуланти, колониостимулиращи фактори, АТС код: L03AA02

Grastofil е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Фармакодинамични ефекти

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Grastofil, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваша лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Изследванията на хемотаксичните свойства и фагоцитната функция показват нормална или засиленa функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността

на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод на остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират значително по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване за оценяване на употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва евентуално повишаване на риска за реакция на присадката срещу приемателя, на свързаната с лечението смъртност и на смъртността при прилагане на G-CSF. При едно отделно международно ретроспективно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии, не е наблюдаван ефект върху риска за реакция на присадката срещу приемателя, за свързана с лечението смъртност и смъртност. Един мета-анализ, обхващащ проучванията с алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и 1 проучване с контрол на случаите, не е показал ефект върху риска за остра реакция на присадката срещу приемателя, хронична реакция на присадката срещу приемателя или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95% ДИ) за реакция на присадката срещу приемателя и свързана с лечението смъртност след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Вид публикация	Период на проучването	N	Остри реакции на присадката срещу приемателя степен II - IV	Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свързана с лечението смъртност
Мета-анализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aАнализът обхваща проучвания, включващи костно-мозъчна трансплантация в този период; при някои проучвания е използван GM-CSF

^bАнализът включва пациенти, подложени на костно-мозъчна трансплантация в този период

Употреба на филграстим за мобилизиране на РВРС при здрави донори преди алогенна трансплантация на РВРС

При здрави донори прилагането на доза от 10 микрограма/kg/ден подкожно в продължение на 4-5 последователни дни позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg телесно тегло от реципиента при повечето донори след две левкаферези.

Прилагането на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с ТХН (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво повишение на АБН в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планираната схема на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите с HIV инфекция, третирани с филграстим, показват ускорена репликация на HIV.

Както и при останалите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на препоръчителните дози, серумните концентрации се поддържат над 10 ng/ml в продължение на 8-16 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

Елиминиране

Установено е, че клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи порядък, както след подкожно, така и след интравенозно приложение. Серумният елиминационен полуживот на филграстим е приблизително 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия на филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, е показала липса на кумулиране на лекарството и съпоставим полуживот.

Линейност

Съществува положителна линейна корелация между дозата и серумната концентрация на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

С филграстим са провеждани проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 1 година, разкриващи промени, които могат да се обяснят с очакваните фармакологични действия, включително повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна гранулопоеза и уголемяване на далака. Всички тези промени са обратими след прекратяване на лечението.

Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучени при плъхове и зайци. Интравенозното (80 µg/kg/ден) приложение на филграстим при зайци през периода на органогенезата е токсично за майката, като се наблюдават увеличен брой спонтанни аборти, постимплантационни загуби и понижени среден брой малки при едно раждане и фетално тегло.

Въз основа на съобщените данни относно друг продукт с филграстим, сходен с Grastofil, се наблюдават сравними находки и увеличен брой с фетални малформации при 100 µg/kg/ден – токсична за майката доза, която съответства на системна експозиция, приблизително 50-90 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза 5 µg/kg/ден. Нивото без наблюдавани нежелани реакции за ембрио-феталната токсичност при

това проучване е 10 µg/kg/ден, което съответства на системна експозиция, приблизително 3-5 пъти по-висока от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не се наблюдава токсичност за майката или фетуса при дози до 575 µg/kg/ден. При потомството на плъхове, на които е прилаган филграстим през перинаталния и лактационния период, се наблюдават забавяне на външната диференциация и забавен растеж (≥ 20 µg/kg/ден) и леко понижена преживяемост (100 µg/kg/ден).

Не е установен ефект на филграстим по отношение на фертилитета на мъжките или женските плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Разреденият филграстим може да се абсорбира по стъклени или пластмасови материали.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор в продължение на 24 часа при 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Случайното еднократно излагане на Grastofil на отрицателни температури не повлиява негативно стабилността му. Ако експозицията е била по-дълга от 24 часа или препаратът е бил замразен повече от един път, Grastofil не трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади Grastofil от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не над 25°C) за период до 15 дни. В края на този период, Grastofil не трябва да бъде поставян обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана на върха и градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (латекс, вж. точка 4.4). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Видове опаковки: картонени опаковки, съдържащи 1 или 5 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако е необходимо Grastofil може да се разрези в 5%-ен инжекционен/инфузионен разтвор на глюкоза. Разреждането до крайна концентрация по-ниска от 0,2 MU (2 µg) на милилитър не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. Да не се разклаща.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на милилитър, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Grastofil не съдържа консервант. С оглед на евентуален риск от микробно замърсяване, предварително напълнените с Grastofil спринцовки са само за еднократна употреба.

Когато е разреден в 5% глюкоза, Grastofil е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Нидерландия
Тел.: +31 (0)71 565 77 77
Факс: +31 (0)71 565 77 78

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 октомври 2013

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Grastofil 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 30 MU (300 микрограма) филграстим (600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml)
5 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Да не се разклаща.
Подкожно и интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Разреденият инфузионен разтвор на Grastofil трябва да се използва в рамките на 24 часа, когато се съхранява при 2°C до 8°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/877/001 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/13/877/002 5 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Grastofil 30 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Grastofil 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка
филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Grastofil 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 48 MU (480 микрограма) филграстим (960 микрограма /ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml)
5 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба
Да не се разклаща.
Подкожно и интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се
се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/877/003 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/13/877/004 5 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Grastofil 48 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Grastofil 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка
филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Grastofil 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка филграстим (filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Grastofil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Grastofil
3. Как да използвате Grastofil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Grastofil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Grastofil и за какво се използва

Какво представлява Grastofil

Grastofil съдържа активното вещество филграстим. Grastofil е растежен фактор на белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към група лекарства, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които нормално се произвеждат в организма, но те могат да се произвеждат и чрез биотехнология за употреба като лекарство. Grastofil действа като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

Намаляването на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да се дължи на различни причини и прави организма Ви по-податлив на инфекции. Филграстим стимулира костния мозък (тъканта, където се създават кръвните клетки) да произвежда повече бели кръвни клетки за подпомагане на борбата с инфекциите.

За какво се използва Grastofil

Вашият лекар Ви е предписал Grastofil, който се използва за лечение на неутропения, заболяване при което организмът произвежда твърде малко неутрофили. Неутропенията може да е продължително заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно неутрофили, или да е причинена от лекарства, използвани за лечение на рак. В някои случаи организмът Ви може да произвежда достатъчно неутрофили, но като част от лечението Вашият лекар може да поиска да увеличи броя на определени кръвни клетки (CD34 клетки) и да ги събира. Клетките се събират, като се използва процес, наречен афереза. Събраните клетки се връщат обратно във Вашия организъм след като сте провели противораково лечение с високи дози, за да може кръвната Ви картина да се нормализира бързо. Вашият лекар ще Ви каже защо се лекувате с Grastofil.

Grastofil може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия, за подпомагане на предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след костномозъчна трансплантация за подпомагане на предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения, за подпомагане на предотвратяването на инфекции;
- при пациенти с напреднала инфекция с ХИВ, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции;
- преди прилагането на химиотерапия с високи дози за стимулиране на костния мозък да произведе повече стволови клетки, които могат да бъдат взети и върнати обратно след лечението Ви. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. След това стволовите клетки ще бъдат върнати в костния мозък и ще произвеждат кръвни клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Grastofil

Не използвайте Grastofil

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Grastofil.

Информирайте Вашия лекар, преди започване на лечение, **ако имате**:

- остеопороза (заболяване на костите);
- сърповидноклетъчна анемия, тъй като филграстим може да причини сърповидноклетъчна криза.

Моля, незабавно информирайте Вашия лекар по време на лечението с Grastofil:

- ако имате внезапни признаци на алергия, като например обрив, сърбеж или копривна треска по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като това може да са признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност);
- ако получите подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че отделяте по-малко количество урина от обикновено (гломерулонефрит).
- ако получите болка в горната лява част на корема (абдоминална болка), болка в лявото подребрие или болка в горната част на рамото (това може да са симптоми на уголемена слезка (спленомегалия) или може би разкъсване на слезката);
- ако забележите необичайно кървене или поява на синини (това може да са симптоми на намаляване на тромбоцитите (тромбоцитопения), с намалена способност на кръвта Ви да се съсирва;

Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото) се съобщава рядко при раково болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на повлияване от филграстим

Ако изпитате загуба на повлияване или невъзможност за поддържане на повлияването от лечението с филграстим, Вашият лекар ще проучи причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират активността на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви проследява внимателно, вижте точка 4 на листовката.

Ако сте с тежка хронична неутропения, при Вас може да има риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром (МДС)). Трябва да говорите с Вашия лекар за рисковете от развитие на рак на кръвта и какво изследване трябва да се направи. Ако развиете или е възможно да развиете рак на кръвта, не трябва да използвате Grastofil, освен по указание на Вашия лекар.

Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други лекарства, които стимулират белите кръвни клетки.

Grastofil е едно от група лекарства, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Вашият медицински специалист трябва винаги да записва точното лекарство, което използвате.

Други лекарства и Grastofil

Вие не трябва да получавате Grastofil в последните 24 часа преди и 24 часа след химиотерапията.

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

Grastofil не е изследван при бременни жени или кърмачки.

Важно е да уведомите Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите;
- смятате, че може да сте бременна или
- планирате бременност.

Ако забременеете по време на лечението с Grastofil, моля, информирайте Вашия лекар.

Ако използвате Grastofil, трябва да спрете да кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Шофиране и работа с машини

Grastofil може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да причини замаяност. Препоръчително е да изчакате и да проверите как се чувствате след като сте получили Grastofil и преди да шофирате или работите с машини.

Grastofil съдържа сорбитол

Grastofil съдържа 50 mg сорбитол във всеки ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза не могат да разграждат фруктозата, която може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на стомаха, коремни спазми или диария.

Grastofil съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко то 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Grastofil предварително напълнена спринцовка съдържа сух естествен каучук

Защитното капаче на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергична реакция.

3. Как да използвате Grastofil

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Обичайната доза Grastofil варира в зависимост от Вашето заболяване и теглото Ви. Вашият лекар ще Ви каже колко Grastofil трябва да приемате.

Доза

Grastofil и неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки), свързана с химиотерапия

Обичайната доза е 0,5 милиона единици (5 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Например, ако тежите 60 килограма, Вашата дневна доза ще бъде 30 милиона единици (300 микрограма). Лечението Ви с Grastofil обикновено ще продължи около 14 дни. При някои видове заболявания, обаче, може да е необходимо по-продължително лечение до около един месец.

Grastofil и трансплантация на костен мозък

Обичайната начална доза е 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден, приложени под формата на инфузия. Например, ако тежите 60 килограма, Вашата ежедневна доза ще бъде 60 милиона единици (600 микрограма). По принцип, първата доза Grastofil ще получите най-малко 24 часа след като Ви е приложена химиотерапия и най-малко 24 часа след като Ви е направена трансплантация на костен мозък. Вашият лекар може след това да изследва кръвта Ви, за да види колко добре действа лечението и колко дълго трябва да продължи.

Grastofil и тежка хронична неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки)

Обичайната начална доза е между 0,5 милиона единици (5 микрограма) и 1,2 милиона единици (12 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден като единична доза или разделена на няколко приема. Вашият лекар може след това да изследва кръвта Ви, за да види колко добре действа лечението с Grastofil и да се намери дозата, която е най-добра за вас. Продължителното лечение с Grastofil е необходимо за намаляване на неутропенията.

Grastofil и неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки) при пациенти с HIV инфекция

Обичайната начална доза е между 0,1 милиона единици (1 микрограм) и 0,4 милиона единици (4 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Вашият лекар може да изследва кръвта Ви на редовни интервали, за да види колко добре действа лечението с Grastofil. След като броят на белите кръвни клетки се нормализира, може да е възможно да се намали честотата на прилагане на по-малко от един път на ден. Може да е необходимо продължително лечение с Grastofil, за да се поддържа нормален брой бели кръвни клетки в кръвта Ви.

Grastofil и трансплантация на периферни кръвни стволови клетки (стволови клетки, получени от кръвта, за да се използват при трансплантация на костен мозък)

Ако дарявате стволови клетки за себе си, обичайната доза е 0,5 милиона единици (5 микрограма) до 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден.

Лечението с Grastofil ще продължи до 2 седмици. Вашият лекар ще проследява кръвта Ви, за да определи най-подходящото време за получаването на стволовите клетки.

Ако дарявате стволови клетки за друг човек, обичайната доза е 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Лечението с Grastofil ще продължи 4 до 5 дни. Вашият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта за определяне на най-доброто време за получаване на стволовите клетки.

Как се прилага Grastofil

Grastofil обикновено се прилага като ежедневна инжекция в тъканта точно под кожата (известна като подкожна инжекция). Може също де се прилага като ежедневна бавна инжекция във вената (известна като интравенозна инфузия).

Ако получавате това лекарство чрез подкожна инжекция, Вашият лекар може да Ви предложи да се научите как да си ги поставяте сами. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви даде инструкции как да правите това (вижте по-долу информацията относно инструкциите за инжектиране на Grastofil). Не се опитвайте да си правите инжекциите сами без това обучение. Част от информацията, от която се нуждаете, е дадена в края на тази листовка, но правилното лечение на заболяването Ви изисква тясно и постоянно сътрудничество с Вашия лекар.

Колко дълго ще трябва да приемам Grastofil?

Ще трябва да приемате Grastofil, докато броят на белите Ви кръвни клетки стане нормален. За проследяване на броя на белите кръвни клетки в организма Ви ще се правят редовни кръвни изследвания. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще трябва да приемате Grastofil.

Употреба при деца и юноши

Grastofil се използва за лечение на деца и юноши, които са подложени на химиотерапия или които страдат от силно намален брой бели кръвни клетки (неутропения). Дозирането при деца и юноши, подложени на химиотерапия, е същото както при възрастни.

Инструкция за инжектиране на Grastofil

Този раздел съдържа информацията относно това как да си инжектирате сами Grastofil.

Важно: не се опитвайте да си направите самостоятелно инжекция, освен ако не сте обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.

Grastofil се инжектира в тъканите непосредствено под кожата. Това се нарича подкожна инжекция.

Нещата, които са Ви необходими

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- нова предварително напълнена спринцовка с Grastofil; и
- тампони, напоени със спирт или нещо подобно.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Grastofil?

1. Извадете спринцовката от хладилника. Оставете спринцовката на стайна температура (15°C до 25°C) за около 30 минути или дръжте внимателно предварително напълнена спринцовка в ръка за няколко минути. Това ще направи инжектирането по-малко неприятно. Не затопляйте Grastofil по никакъв друг начин (например не затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода).
2. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка.

3. Не отстранявайте защитното капаче на иглата, докато не сте готови да инжектирате.
4. Старателно измийте ръцете си.
5. Намерете удобна, добре осветена, чиста повърхност и поставете всичко необходимо наблизо.

Как да подготвя инжекцията с Grastofil?

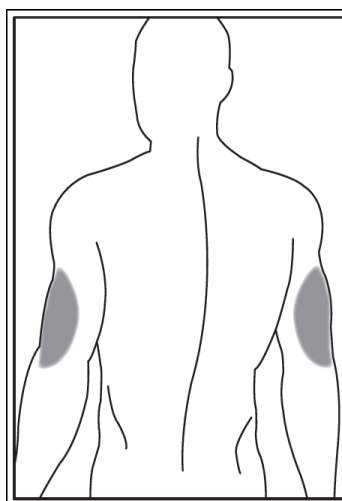
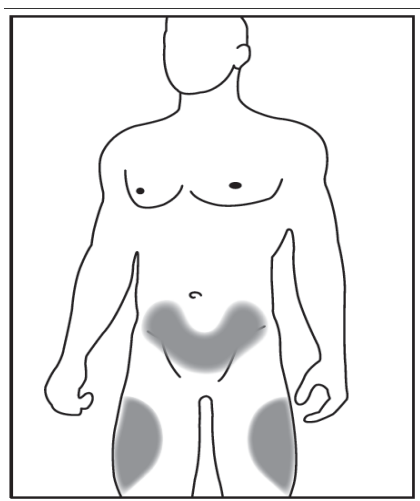
Преди да си инжектирате Grastofil трябва да направите следното:

1. За да избегнете огъване на иглата, внимателно изтеглете капачето от иглата, без да го извивате.
2. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.
3. Може да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. Не е необходимо да отстранявате мехурчето въздух преди да инжектирате. Инжектирането на разтвора с въздушното мехурче е безвредно.
4. Върху тялото на спринцовката с Grastofil има скала. Дръжте спринцовката с иглата нагоре. Натиснете бавно буталото до цифрата (дадена в ml), която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза Grastofil.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за инжектиране са горната част на бедрата и корема. Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви.

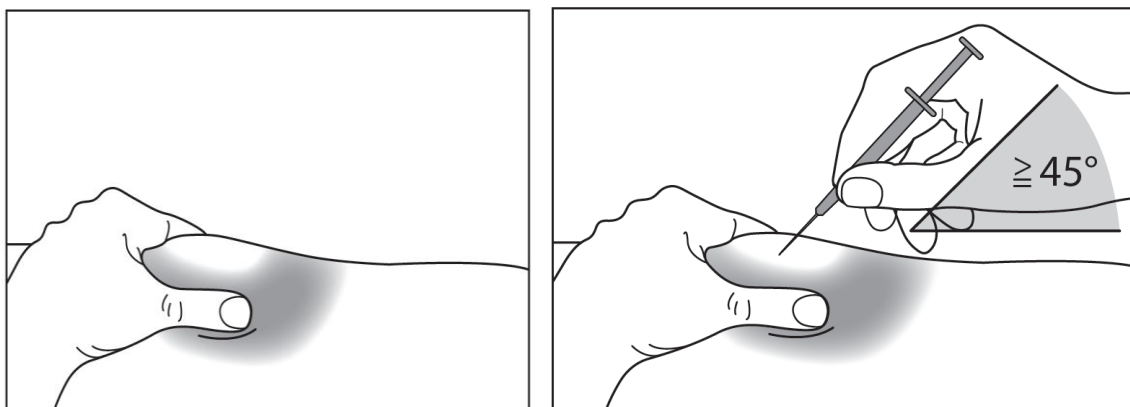
Можете да променят мястото на инжектиране, ако забележите, че областта е зачервена или възпалена.



Как да си поставя инжекцията?

1. Дезинфектирайте кожата си с напоен със спирт тампон и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да я стискате.
2. Вкарайте иглата в кожата докрай, както са Ви показали Вашата медицинска сестра или лекарят.
3. Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте проболи кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я вкарайте на друго място.
4. Натиснете буталото с бавен постоянен натиск, като държите кожата захваната през цялото време, докато спринцовката се изпразни.
5. Отстранете иглата и отпуснете кожата си. Не поставяйте обратно капачето върху използваните игли, тъй като може случайно да се убодете.

6. Ако забележите капка кръв, можете внимателно да я попиете с памучен тампон или марля. Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да поставите левкопласт на мястото на инжектиране.
7. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция. Не използвайте Grastofil, който е останал в спринцовката.



Запомнете: ако срещнете някакви проблеми, моля не се колебайте да се обърнете към Вашия лекар или медицинската сестра за помощ и съвет.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Grastofil

Ако сте използвали повече от необходимата доза Grastofil, свържете се с Вашия лекар или фармацевт възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Grastofil

Ако сте пропуснали инжекция, свържете се с Вашия лекар възможно най-бързо.

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата инжекция. Свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно съобщете на Вашия лекар по време на лечението, ако:

- развиете алергична реакция, включително слабост, спад на кръвното налягане, затруднено дишане, оток на лицето (анафилаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и задух (диспнея).
- имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане (диспнея), тъй като това може да бъде признак на остър респираторен дистрес синдром (ARDS).
- получите увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). При пациенти, които са получавали филграстим, е наблюдавано увреждане на бъбреците. Обадете се веднага на Вашия лекар, ако имате подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветена урината, или забележите, че отделяте по-малко урина от обикновено.
- имате някой от следните или съчетание от следните странични ефекти:

- отоци или подпухналост, които може да са свързани с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и усещане за пълнота, и общо чувство на умора. По принцип, тези симптоми се развиват скоротечно.

Възможно е това да са симптоми на състояние, наречено „Синдром на пропускливост на капилярите“, при което кръвта изтича от малките кръвоносни съдове в организма и се налага спешна медицинска помощ.

- имате комбинация от някои от следните симптоми:
 - повишена температура или треперене, или чувствате, че Ви е много студено, ускорен сърдечен ритъм, обърканост и дезориентация, задух, изключително силна болка или дискомфорт или влажна или изпотена кожа.

Това може да са симптоми на състояние, наречено “сепсис” (наричано още “натравяне на кръвта”), тежка инфекция, на която цялото тяло реагира с възпаление, което може да бъде живото застрашаващо и се налага спешна медицинска помощ.

- получите болка в горната лява част на корема (абдоминална болка), болка в лявото подребрие или болка в горната част на рамото, тъй като може да има проблем със слезката Ви (уголемяване на слезката (спленомегалия) или разкъсване (руптура) на слезката).
- се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Вашият лекар може периодично да изследва урината Ви, ако имате тази нежелана реакция или ако в урината Ви се открие белтък (протеинурия).

Честа нежелана реакция към Grastofil е болката в мускулите или костите Ви (мускуло-скелетна болка), която може да бъде облекчена с прием на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костномозъчна трансплантация, е възможно да се развие реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) – това е реакция на донорските клетки срещу пациента, който получава трансплантата; белезите и симптомите включват обрив по дланите или ходилата и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите.

При здрави донори на стволови клетки може да се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите (това намалява способността на кръвта Ви да се съсирва (тромбоцитопения)) и те ще бъдат проследявани от Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- главоболие
- диария
- повръщане
- гадене
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- умора
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавиците)
- висока температура (пирексия)

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- възпаление на белите дробове (bronхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- намалена чувствителност, особено на кожата (хипоестезия)

- мравучкане или изтръпване на ръцете и ходилата (парестезия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- кръвохрак (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кръвене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- уголемяване на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритем)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дизурия)
- болка в гърдите
- болка
- обща слабост (астения)
- обща отпадналост (неразположение)
- подуване на ръцете и ходилата (периферен едем)
- увеличаване на някои ензими в кръвта
- промени в биохимични изследвания на кръвта
- реакция към трансфузията

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- увеличаване на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантирания костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високи нива на пикочна киселина в кръвта, което може да причини подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малки вени вътре в черния дроб (венооклузивна болест)
- нарушена функция на белите дробове, причиняваща задух (дихателна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен оток)
- възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест)
- промяна в нормалния рентгенологичен образ на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кръвене от белите дробове (белодробен кръвоизлив)
- недостатъчно усвояване на кислород в белия дроб (хипоксия)
- неравен кожен обрив (макулопапулозен обрив)
- заболяване, което прави костите с по-малка плътност, като ги прави по-слаби, по-крехки и податливи на счупване (остеопороза)
- реакции на мястото на инжектиране

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- силна болка в костите, гърдите, червата или ставите (сърповидноклетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна в начина, по който се регулират течностите в организма, което може да доведе до подпухване (нарушения в обема на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове на кожата (кожен васкулит)
- лилави надигнати болезнени рани по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура (синдром на Суит)

- влошаване на ревматоиден артрит
- необичайна промяна в урината
- намалена костна плътност
- Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, или медицинска сестра Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Grastofil

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Grastofil може да бъде изваден от хладилника и оставен на стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период до 15 дни, който приключва в рамките на маркирания срок на годност. Grastofil не трябва да бъде поставян обратно в хладилника, след като е бил навън на стайна температура. Всички спринцовки с Grastofil, които са били извън хладилника за по-дълго от 15 дни не трябва да се използват, а трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Не използвайте това лекарство, ако забележите мътнина, промяна в цвета му или частици в него.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Grastofil

- Активното вещество е филграстим. Всеки милилитър от разтвора съдържа 60 милиона единици (МУ) (еквивалентни на 600 микрограма [µg]) филграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 МУ (300 µg) филграстим в 0,5 ml разтвор.
- Другите съставки са ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции. Вижте точка 2. „Какво трябва да знаете, преди да използвате Grastofil“.

Как изглежда Grastofil и какво съдържа опаковката

Grastofil представлява бистър, безцветен инжекционен или инфузионен разтвор. Той се доставя в предварително напълнена спринцовка, градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката, с инжекционна игла. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Grastofil се предлага в опаковки, съдържащи 1 и 5 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Нидерландия
Тел.: +31 (0)71 565 77 77
Факс: +31 (0)71 565 77 78

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Eurogenerics SA/NV
Тел/Тел: +32/2.479.78.78

Lietuva
STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

България
STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg
Eurogenerics SA/NV
Тел/Тел: +32/2.479.78.78

Česká republika
STADA Pharma CZ s.r.o.
Tel: +420/257-888.111

Magyarország
STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf:+45/44.85.99.99

Malta
PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Nederland
Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Eesti
STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Norge
STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Ελλάδα
Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα

Österreich
STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.
Tel:+43/1-367.85.85.0

Τηλ:+30/2106776550

España

Laboratorio STADA S.L.
Tel: +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS
Tél:+33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o
Tel: +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

CRINOS S.p.A.
Tel: +39/02-89.421721

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Polska

STADA Poland Sp.z.oo.
Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel:(31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Tel:+ 386/1-589.67.10

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.
Tel: +421/2-5262.1933

Suomi

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358/207.416.888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

Thornton & Ross Ltd.
Tel:+44/1484-842.217

Дата на последно преразглеждане на листовката: ММ/ГГГГ

Други източници на информация

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Ποсочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва да бъдат ясно записани.

Ако е необходимо, Grastofil може да се разрежда в 5% глюкоза. Разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Πреди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

Πри пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим

под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Разреден в 5% глюкоза, Grastofil е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Grastofil 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка филграстим (filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Grastofil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Grastofil
3. Как да използвате Grastofil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Grastofil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Grastofil и за какво се използва

Какво представлява Grastofil

Grastofil съдържа активното вещество филграстим. Grastofil е растежен фактор на белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към група лекарства, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които нормално се произвеждат в организма, но те могат да се произвеждат и чрез биотехнология за употреба като лекарство. Grastofil действа като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

Намаляването на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да се дължи на различни причини и прави организма Ви по-податлив на инфекции. Филграстим стимулира костния мозък (тъканта, където се създават кръвните клетки) да произвежда повече бели кръвни клетки за подпомагане на борбата с инфекциите.

За какво се използва Grastofil

Вашият лекар Ви е предписал Grastofil, който се използва за лечение на неутропения, заболяване при което организмът произвежда твърде малко неутрофили. Неутропенията може да е продължително заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно неутрофили, или да е причинена от лекарства, използвани за лечение на рак. В някои случаи организмът Ви може да произвежда достатъчно неутрофили, но като част от лечението Вашият лекар може да поиска да увеличи броя на определени кръвни клетки (CD34 клетки) и да ги събира. Клетките се събират, като се използва процес, наречен афереза. Събраните клетки се връщат обратно във Вашия организъм след като сте провели противораково лечение с високи дози, за да може кръвната Ви картина да се нормализира бързо. Вашият лекар ще Ви каже защо се лекувате с Grastofil.

Grastofil може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия, за подпомагане на предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след костномозъчна трансплантация за подпомагане на предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения, за подпомагане на предотвратяването на инфекции;
- при пациенти с напреднала инфекция с ХИВ, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции;
- преди прилагането на химиотерапия с високи дози за стимулиране на костния мозък да произведе повече стволови клетки, които могат да бъдат взети и върнати обратно след лечението Ви. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. След това стволовите клетки ще бъдат върнати в костния мозък и ще произвеждат кръвни клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Grastofil

Не използвайте Grastofil

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Grastofil.

Информирайте Вашия лекар, преди започване на лечение, **ако имате**:

- остеопороза (заболяване на костите);
- сърповидноклетъчна анемия, тъй като филграстим може да причини сърповидноклетъчна криза.

Моля, незабавно информирайте Вашия лекар по време на лечението с Grastofil:

- ако имате внезапни признаци на алергия, като например обрив, сърбеж или копривна треска по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като това може да са признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност);
- ако получите подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че отделяте по-малко количество урина от обикновено (гломерулонефрит).
- ако получите болка в горната лява част на корема (абдоминална болка), болка в лявото подребрие или болка в горната част на рамото (това може да са симптоми на уголемена слезка (спленомегалия) или може би разкъсване на слезката);
- ако забележите необичайно кървене или поява на синини (това може да са симптоми на намаляване на тромбоцитите (тромбоцитопения), с намалена способност на кръвта Ви да се съсирва;

Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото) се съобщава рядко при раково болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на повлияване от филграстим

Ако изпитате загуба на повлияване или невъзможност за поддържане на повлияването от лечението с филграстим, Вашият лекар ще проучи причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират активността на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви проследява внимателно, вижте точка 4 на листовката.

Ако сте с тежка хронична неутропения, при Вас може да има риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром (МДС)). Трябва да говорите с Вашия лекар за рисковете от развитие на рак на кръвта и какво изследване трябва да се направи. Ако развиете или е възможно да развиете рак на кръвта, не трябва да използвате Grastofil, освен по указание на Вашия лекар.

Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други лекарства, които стимулират белите кръвни клетки.

Grastofil е едно от група лекарства, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Вашият медицински специалист трябва винаги да записва точното лекарство, което използвате.

Други лекарства и Grastofil

Вие не трябва да получавате Grastofil в последните 24 часа преди и 24 часа след химиотерапията.

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

Grastofil не е изследван при бременни жени или кърмачки.

Важно е да уведомите Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите;
- смятате, че може да сте бременна или
- планирате бременност.

Ако забременеете по време на лечението с Grastofil, моля, информирайте Вашия лекар.

Ако използвате Grastofil, трябва да спрете да кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва друго

Шофиране и работа с машини

Grastofil може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да причини замаяност. Препоръчително е да изчакате и да проверите как се чувствате след като сте получили Grastofil и преди да шофирате или работите с машини.

Grastofil съдържа сорбитол

Grastofil съдържа 50 mg сорбитол във всеки ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза не могат да разграждат фруктозата, която може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на стомаха, коремни спазми или диария.

Grastofil съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко то 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Grastofil предварително напълнена спринцовка съдържа сух естествен каучук

Защитното капаче на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергична реакция.

3. Как да използвате Grastofil

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Обичайната доза Grastofil варира в зависимост от Вашето заболяване и теглото Ви. Вашият лекар ще Ви каже колко Grastofil трябва да приемате.

Доза

Grastofil и неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки), свързана с химиотерапия

Обичайната доза е 0,5 милиона единици (5 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Например, ако тежите 60 килограма, Вашата дневна доза ще бъде 30 милиона единици (300 микрограма). Лечението Ви с Grastofil обикновено ще продължи около 14 дни. При някои видове заболявания, обаче, може да е необходимо по-продължително лечение до около един месец.

Grastofil и трансплантация на костен мозък

Обичайната начална доза е 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден, приложени под формата на инфузия. Например, ако тежите 60 килограма, Вашата ежедневна доза ще бъде 60 милиона единици (600 микрограма). По принцип, първата доза Grastofil ще получите най-малко 24 часа след като Ви е приложена химиотерапия и най-малко 24 часа след като Ви е направена трансплантация на костен мозък. Вашият лекар може след това да изследва кръвта Ви, за да види колко добре действа лечението и колко дълго трябва да продължи.

Grastofil и тежка хронична неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки)

Обичайната начална доза е между 0,5 милиона единици (5 микрограма) и 1,2 милиона единици (12 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден като единична доза или разделена на няколко приема. Вашият лекар може след това да изследва кръвта Ви, за да види колко добре действа лечението с Grastofil и да се намери дозата, която е най-добра за вас. Продължителното лечение с Grastofil е необходимо за намаляване на неутропенията.

Grastofil и неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки) при пациенти с HIV инфекция

Обичайната начална доза е между 0,1 милиона единици (1 микрограм) и 0,4 милиона единици (4 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Вашият лекар може да изследва кръвта Ви на редовни интервали, за да види колко добре действа лечението с Grastofil. След като броят на белите кръвни клетки се нормализира, може да е възможно да се намали честотата на прилагане на по-малко от един път на ден. Може да е необходимо продължително лечение с Grastofil, за да се поддържа нормален брой бели кръвни клетки в кръвта Ви.

Grastofil и трансплантация на периферни кръвни стволови клетки (стволови клетки, получени от кръвта, за да се използват при трансплантация на костен мозък)

Ако дарявате стволови клетки за себе си, обичайната доза е 0,5 милиона единици (5 микрограма) до 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден.

Лечението с Grastofil ще продължи до 2 седмици. Вашият лекар ще проследява кръвта Ви, за да определи най-подходящото време за получаването на стволовите клетки.

Ако дарявате стволови клетки за друг човек, обичайната доза е 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Лечението с Grastofil ще продължи 4 до 5 дни. Вашият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта за определяне на най-доброто време за получаване на стволовите клетки.

Как се прилага Grastofil

Grastofil обикновено се прилага като ежедневна инжекция в тъканта точно под кожата. (известна като подкожна инжекция). Може също де се прилага като ежедневна бавна инжекция във вената (известна като интравенозна инфузия).

Ако получавате това лекарство чрез подкожна инжекция, Вашият лекар може да Ви предложи да се научите как да си ги поставяте сами. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви даде инструкции как да правите това (вижте по-долу информацията относно инструкциите за инжектиране на Grastofil). Не се опитвайте да си правите инжекциите сами без това обучение. Част от информацията, от която се нуждаете, е дадена в края на тази листовка, но правилното лечение на заболяването Ви изисква тясно и постоянно сътрудничество с Вашия лекар.

Колко дълго ще трябва да приемам Grastofil?

Ще трябва да приемате Grastofil, докато броят на белите Ви кръвни клетки стане нормален. За проследяване на броя на белите кръвни клетки в организма Ви ще се правят редовни кръвни изследвания. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще трябва да приемате Grastofil.

Употреба при деца и юноши

Grastofil се използва за лечение на деца и юноши, които са подложени на химиотерапия или които страдат от силно намален брой бели кръвни клетки (неутропения). Дозирането при деца и юноши, подложени на химиотерапия, е същото както при възрастни.

Инструкция за инжектиране на Grastofil

Този раздел съдържа информацията относно това как да си инжектирате сами Grastofil.

Важно: не се опитвайте да си направите самостоятелно инжекция, освен ако не сте обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.

Grastofil се инжектира в тъканите непосредствено под кожата. Това се нарича подкожна инжекция.

Нещата, които са Ви необходими

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- нова предварително напълнена спринцовка с Grastofil; и
- тампони, напоени със спирт или нещо подобно.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Grastofil?

1. Извадете спринцовката от хладилника. Оставете спринцовката на стайна температура (15°C до 25°C) за около 30 минути или дръжте внимателно предварително напълнена спринцовка в ръка за няколко минути. Това ще направи инжектирането по-малко неприятно. Не затопляйте Grastofil по никакъв друг начин (например не затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода).
2. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка.

3. Не отстранявайте защитното капаче на иглата, докато не сте готови да инжектирате.
4. Старателно измийте ръцете си.
5. Намерете удобна, добре осветена, чиста повърхност и поставете всичко необходимо наблизо.

Как да подготвя инжекцията с Grastofil?

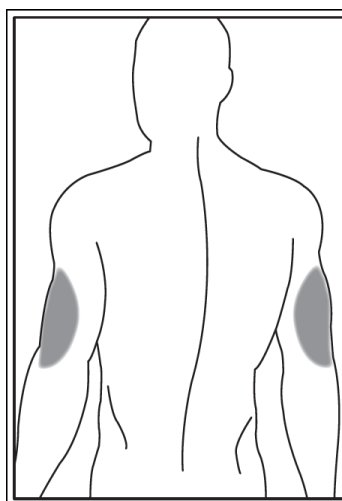
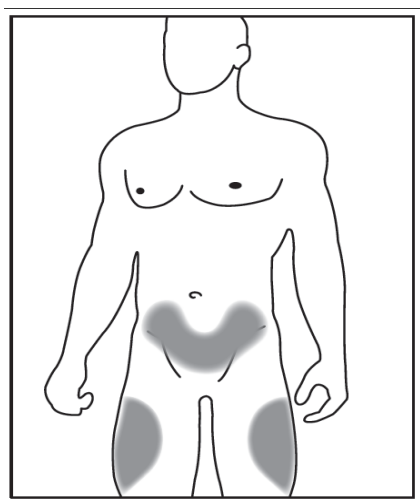
Преди да си инжектирате Grastofil трябва да направите следното:

1. За да избегнете огъване на иглата, внимателно изтеглете капачето от иглата, без да го извивате.
2. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.
3. Може да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. Не е необходимо да отстранявате мехурчето въздух преди да инжектирате. Инжектирането на разтвора с въздушното мехурче е безвредно.
4. Върху тялото на спринцовката с Grastofil има скала. Дръжте спринцовката с иглата нагоре. Натиснете бавно буталото до цифрата (дадена в ml), която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза Grastofil.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за инжектиране са горната част на бедрата и корема. Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви.

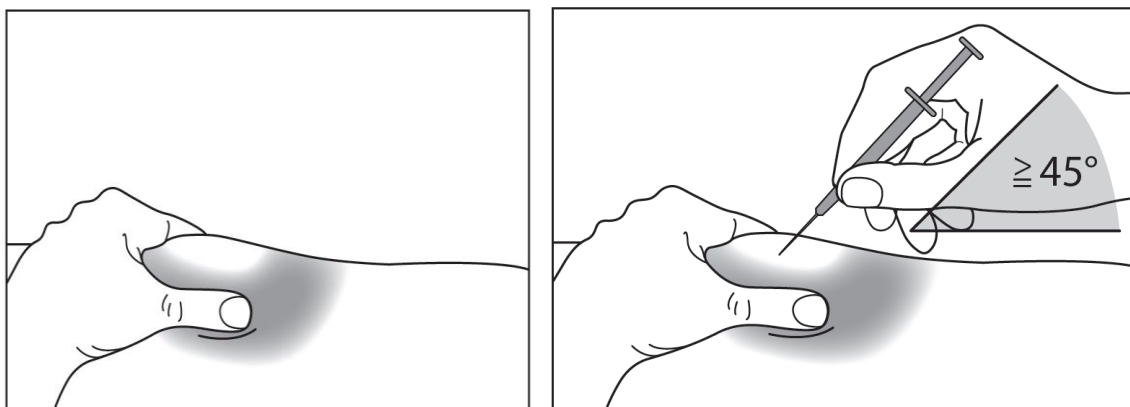
Можете да променят мястото на инжектиране, ако забележите, че областта е зачервена или възпалена.



Как да си поставя инжекцията?

1. Дезинфектирайте кожата си с напоен със спирт тампон и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да я стискате.
2. Вкарайте иглата в кожата докрай, както са Ви показали Вашата медицинска сестра или лекарят.
3. Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте проболи кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я вкарайте на друго място.
4. Натиснете буталото с бавен постоянен натиск, като държите кожата захваната през цялото време, докато спринцовката се изпразни.
5. Отстранете иглата и отпуснете кожата си. Не поставяйте обратно капачето върху използваните игли, тъй като може случайно да се убодете.

6. Ако забележите капка кръв, можете внимателно да я попиете с памучен тампон или марля. Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да поставите левкопласт на мястото на инжектиране.
7. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция. Не използвайте Grastofil, който е останал в спринцовката.



Запомнете: ако срещнете някакви проблеми, моля не се колебайте да се обърнете към Вашия лекар или медицинската сестра за помощ и съвет.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Grastofil

Ако сте използвали повече от необходимата доза Grastofil, свържете се с Вашия лекар или фармацевт възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Grastofil

Ако сте пропуснали инжекция, свържете се с Вашия лекар възможно най-бързо.

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата инжекция. Свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно съобщете на Вашия лекар по време на лечението, ако:

- развиете алергична реакция, включително слабост, спад на кръвното налягане, затруднено дишане, оток на лицето (анафилаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и задух (диспнея).
- имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане (диспнея), тъй като това може да бъде признак на остър респираторен дистрес синдром (ARDS).
- получите увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). При пациенти, които са получавали филграстим, е наблюдавано увреждане на бъбреците. Обадете се веднага на Вашия лекар, ако имате подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветена урината, или забележите, че отделяте по-малко урина от обикновено.
- имате някой от следните или съчетание от следните странични ефекти:

- отоци или подпухналост, които може да са свързани с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и усещане за пълнота, и общо чувство на умора. По принцип, тези симптоми се развиват скоротечно.

Възможно е това да са симптоми на състояние, наречено „Синдром на пропускливост на капилярите“, при което кръвта изтича от малките кръвоносни съдове в организма и се налага спешна медицинска помощ.

- имате комбинация от някои от следните симптоми:
 - повишена температура или треперене, или чувствате, че Ви е много студено, ускорен сърдечен ритъм, обърканост и дезориентация, задух, изключително силна болка или дискомфорт или влажна или изпотена кожа.

Това може да са симптоми на състояние, наречено “сепсис” (наричано още "натравяне на кръвта"), тежка инфекция, на която цялото тяло реагира с възпаление, което може да бъде живото застрашаващо и се налага спешна медицинска помощ.

- получите болка в горната лява част на корема (абдоминална болка), болка в лявото подребрие или болка в горната част на рамото, тъй като може да има проблем със слезката Ви (уголемяване на слезката (спленомегалия) или разкъсване (руптура) на слезката).
- се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Вашият лекар може периодично да изследва урината Ви, ако имате тази нежелана реакция или ако в урината Ви се открие белтък (протеинурия).

Честа нежелана реакция към Grastofil е болката в мускулите или костите Ви (мускуло-скелетна болка), която може да бъде облекчена с прием на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костномозъчна трансплантация, е възможно да се развие реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) – това е реакция на донорските клетки срещу пациента, който получава трансплантата; белезите и симптомите включват обрив по дланите или ходилата и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите.

При здрави донори на стволови клетки може да се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите (това намалява способността на кръвта Ви да се съсирва (тромбоцитопения)) и те ще бъдат проследявани от Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- главоболие
- диария
- повръщане
- гадене
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- умора
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавиците)
- висока температура (пирексия)

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- възпаление на белите дробове (bronхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- намалена чувствителност, особено на кожата (хипоестезия)

- мравучкане или изтръпване на ръцете и ходилата (парестезия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- кръвохрак (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кръвене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- уголемяване на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритем)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дизурия)
- болка в гърдите
- болка
- обща слабост (астения)
- обща отпадналост (неразположение)
- подуване на ръцете и ходилата (периферен едем)
- увеличаване на някои ензими в кръвта
- промени в биохимични изследвания на кръвта
- реакция към трансфузията

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- увеличаване на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантирания костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високи нива на пикочна киселина в кръвта, което може да причини подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малки вени вътре в черния дроб (венооклузивна болест)
- нарушена функция на белите дробове, причиняваща задух (дихателна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен оток)
- възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест)
- промяна в нормалния рентгенологичен образ на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кръвене от белите дробове (белодробен кръвоизлив)
- недостатъчно усвояване на кислород в белия дроб (хипоксия)
- неравен кожен обрив (макулопапулозен обрив)
- заболяване, което прави костите с по-малка плътност, като ги прави по-слаби, по-крехки и податливи на счупване (остеопороза)
- реакции на мястото на инжектиране

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- силна болка в костите, гърдите, червата или ставите (сърповидноклетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна в начина, по който се регулират течностите в организма, което може да доведе до подпухване (нарушения в обема на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове на кожата (кожен васкулит)
- лилави надигнати болезнени рани по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура (синдром на Суит)

- влошаване на ревматоиден артрит
- необичайна промяна в урината
- намалена костна плътност
- Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Grastofil

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Grastofil може да бъде изваден от хладилника и оставен на стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период до 15 дни който приключва в рамките на маркирания срок на годност. Grastofil не трябва да бъде поставян обратно в хладилника след като е бил навън на стайна температура. Всички спринцовки с Grastofil, които са били извън хладилника за по-дълго от 15 дни не трябва да се използват, а трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Не използвайте това лекарство, ако забележите мътнина, промяна в цвета му или частици в него.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Grastofil

- Активното вещество е филграстим. Всеки милилитър от разтвора съдържа 60 милиона единици (MU) (еквивалентни на 600 микрограма [µg]) филграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 MU (480 µg) филграстим в 0,5 ml разтвор.
- Другите съставки са ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции. Вижте точка 2. „Какво трябва да знаете, преди да използвате Grastofil“.

Как изглежда Grastofil и какво съдържа опаковката

Grastofil представлява бистър, безцветен инжекционен или инфузионен разтвор. Той се доставя в предварително напълнена спринцовка, градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката, с инжекционна игла. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Grastofil се предлага в опаковки, съдържащи 1 и 5 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Нидерландия
Тел.: +31 (0)71 565 77 77
Факс: +31 (0)71 565 77 78

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Eurogenerics SA/NV
Тел/Тел: +32/2.479.78.78

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

Eurogenerics SA/NV
Тел/Тел: +32/2.479.78.78

Česká republika

STADA Pharma CZ s.r.o.
Tel: +420/257-888.111

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf:+45/44.85.99.99

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH.
Tel. +49/6101.603.0

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Ελλάδα

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

Österreich

STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.
Tel:+43/1-367.85.85.0

España

Laboratorio STADA S.L.
Tel: +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS
Tél:+33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o
Tel: +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

CRINOS S.p.A.
Tel: +39/02-89.421721

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Polska

STADA Poland Sp.z.oo.
Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel:(31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Tel:+ 386/1-589.67.10

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.
Tel: +421/2-5262.1933

Suomi

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358/207.416.888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

Thornton & Ross Ltd.
Tel:+44/1484-842.217

Дата на последно преразглеждане на листовката: ММ/ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва да бъдат ясно записани.

Ако е необходимо, Grastofil може да се разрежда в 5% глюкоза. Разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Разреден в 5% глюкоза, Grastofil е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.