

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Grastofil 30 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 60 miljonit ühikut (MÜ) (vastab 600 mikrogrammile [ $\mu\text{g}$ ]) filgrastiimi.

Üks süstal 0,5 ml lahusega sisaldab 30 MÜ (300 mikrogrammi) filgrastiimi (600 mikrogrammi/ml).

Filgrastiim on rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor, mis on toodetud *Escherichia coli* (BL21) tüvel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli (E420) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus

Selge värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Grastofil on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajate (v.a krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) raviks tsütotoksilist keemiaravi saavatel patsientidel ja neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks.

Grastofili ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel, lastel ja noorukitel sarnased.

Grastofil on näidustatud perifeerse vere vereloome tüvirakkude (PBPC) mobiliseerimiseks.

Grastofil on näidustatud neutrofiilide arvu suurendamiseks ning infektsioosete tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks raske kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga patsientidel (lapsed või täiskasvanud), kellel on neutrofiilide absoluutarv (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  ning on esinenud raskeid või retsiveeruvaid infektsioone.

Grastofil on näidustatud püsiva neutropeenia (ANC väiksem kui  $1,0 \times 10^9/l$ ) raviks kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Grastofil'i tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, millel on kogemusi ravis granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös

hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

### Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

#### Annustamine

Grastofil'i soovitatav annus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas. Grastofil'i esimene annus tuleb manustada vähemalt 24 tunni möödumisel tsütotoksilisest kemoterapiast. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 230 mikrogrammi/m<sup>2</sup>/ööpäevas (4,0...8,4 mikrogrammi/kg/ööpäevas).

Grastofil'i igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast Grastofil'iga ravi alustamist neutrofiilide arvu mööduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi Grastofil'iga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Grastofil'iga ravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

#### Manustamisviis

Grastofil'i võib manustada üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või alternatiivina üks kord ööpäevas intravenoosse infusioonina lahjendatuna 5% glükoosilahuses, manustatuna 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6). Täiendavaid juhiseid lahjendamise kohta enne manustamist vt lõik 6.6. Enamikul juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. On mõningaid tõendeid uuringust ühekordse annuse manustamise kohta, et intravenoosse manustamise korral võib toime kestus lüheneda. Selle tulemuse kliiniline tähtsus korduvannuste puhul ei ole veel selge. Manustamisviisi valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist.

### Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

#### Annustamine

Grastofil'i soovitatav annus on 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Grastofil'i esimene annus tuleb manustada, kui tsütotoksilisest keemiaravist on möödunud vähemalt 24 tundi ja luuüdi infusioonist vähemalt 24 tundi.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb Grastofil ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

<b>Neutrofiilide absoluutarv</b>	<b>Grastofil'i annuse kohandamine</b>
Neutrofiilide absoluutarv > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada Grastofil'i manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul tasemeni < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, peab Grastofil'i annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

#### Manustamisviis

Grastofil'i manustatakse 30-minutilise või 24-tunnise intravenoosse infusioonina või 24-tunnise subkutaanse püsiinfusioonina. Grastofil'i tuleb lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeerse vere vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

#### Annustamine

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on Grastofil'i soovitatav annus monoteeraapiana 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas 5...7 järjestikusel päeval. Leukafereesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Grastofil'i manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele kemoteeraapiale järgneval perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on Grastofil'i soovitatav annus 0,5 MÜ (5 µg)/kg nahaaluse süstena alates esimesest kemoteeraapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb tasemelt <  $0,5 \times 10^9/l$  tasemeni  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoteeraapiat, piisab tavaliselt ühest leukafereesist. Teistel juhtudel soovitatakse täiendavat leukafereesi.

#### Manustamisviis

*Grastofil'i kasutamine monoteeraapiana vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre*  
Grastofil'i manustatakse 24-tunnise subkutaanse püsiinfusioonina või subkutaanse süstena. Grastofil'i infusioonilahuse valmistamiseks tuleb seda lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

*Grastofil'i kasutamine vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre pärast müelosupressiivset keemiaravi*  
Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne vereloome tüvirakkude allogeenset siirdamist

#### Annustamine

Tervetele doonoritele manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks Grastofil'i 4...5 järjestikusel päeval subkutaanselt annuses 1,0 MÜ/kg ööpäevas (10 mikrogrammi/kg ööpäevas). Leukafereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

#### Manustamisviis

Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.  
Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

#### Annustamine

Kaasasündinud neutropeenia: soovitatav algannus on 1,2 MÜ (12 mikrogrammi)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia: soovitatav algannus on 0,5 MÜ (5 mikrogrammi)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Annuse kohandamine: Grastofil'i manustatakse nahaaluse süstena iga päev kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme  $1,5 \times 10^9/l$ . Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast

ühe- kuni kahepäevase ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus  $1,5 \times 10^9/l$  ja  $10 \times 10^9/l$ . Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskete infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega 2,4 MÜ (24 µg)/kg ööpäevas. Grastofil'i pikaajalise manustamise ohutust raske kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 2,4 MÜ (24 µg)/kg ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

### Manustamisviis

Kaasasündinud, idiopaatiline või tsükliline neutropeenia: Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

### HIV-infektsiooniga patsiendid

#### Annustamine

##### *Neutropeenia pöördumine*

Soovitav Grastofil'i algannus on 0,1 miljonit ühikut/kg/ööpäevas (1 mikrogrammi/kg/ööpäevas), mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 miljonit ühikut/kg/ööpäevas (4 mikrogrammi/kg/ööpäevas), kuni normaalne neutrofiilide arv on saavutatud ja püsib ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). Kliinilistes uuringutes saadi nende annuste kasutamisel ravivastus  $> 90\%$  patsientidest, ning neutropeenia pöördumise mediaan oli 2 päeva.

Väikesel arvul patsientidest ( $< 10\%$ ) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 miljonit ühikut/kg/ööpäevas (10 mikrogrammi/kg/ööpäevas).

##### *Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine*

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleb kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MÜ (300 mikrogrammi). Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu  $> 2,0 \times 10^9/l$  säilitamiseks 30 MÜ (300 mikrogrammi) manustamist 1...7 päeval nädalas; annustamissageduse mediaan oli kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks tasemel  $> 2,0 \times 10^9/l$  võib olla vajalik pikaajaline ravi.

### Manustamisviis

Neutropeenia pöördumine või neutrofiilide normaalse arvu säilitamine: Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad patsiendid*

Filgrastiimiga teostatud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupiga läbi viidud ja seetõttu ei ole võimalik erijuhiseid annustamiseks anda.

#### *Neeru- või maksakahjustusega patsiendid*

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

#### *Raske kroonilise neutropeenia ja pahaloomulise kasvajaga lapsed*

Kuuskümmend viis protsenti raske kroonilise neutropeenia uuringuprogrammis osalenud patsientidest olid alla 18-aastased. Ravi efektiivsus selles vanuserühmas, mis hõlmas enamikku kaasasündinud neutropeeniaga patsientidest, oli ilmne. Ohutusprofiil raske kroonilise neutropeenia tõttu ravi saanud lastel ei erinenud millegi poolest.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel, lastel ja noorukitel sarnased.

Annuse soovitusel lastele on samad mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ravimi nimi ja partii number selgelt üles märkida.

#### Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kõigi näidustuste korral

##### *Ülitundlikkus*

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkuse, k.a anafülaktiliste reaktsioonide, tekkest esmase või korduva ravi käigus. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientide ravi filgrastiimiga tuleb jäädavalt lõpetada. Ärge manustage filgrastiimi patsientidele, kes on olnud ülitundlikud filgrastiimile või pegfilgrastiimile.

##### *Pulmonaalsed kõrvaltoimed*

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede nähtude tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

##### *Glomerulonefriit*

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidi juhtudest. Üldjuhul taandub glomerulonefriit pärast annuse vähendamist või filgrastiim- ja pegfilgrastiimravi katkestamist. Soovitatav on uriinianalüüside jälgimine.

##### *Kapillaaride lekke sündroom*

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist on teatatud raviga viivitamisel eluohtlikuks osutada võivast kapillaaride lekke sündroomist, millele on iseloomulikud hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel ilmnevad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, tuleb hoolikalt jälgida ning neile tuleb tagada standardne sümptomaatiline ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi (vt lõik 4.8).

##### *Splenomegalia ja põrnarebend*

Patsientidel ja tervetel doonoritel on pärast filgrastiimi manustamist teatatud üldjuhul asümptomaatilistest splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhud lõppesid surmaga. Seetõttu tuleb põrna suurust hoolikalt jälgida (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleb kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas. Filgrastiimi annuse vähendamisel on raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel täheldatud põrna suurenemise progresseerumise aeglustumist või lõppemist; 3% patsientidest tuli põrn eemaldada.

##### *Pahaloomuliste rakkude kasv*

Granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor võib soodustada müeloidsete rakkude kasvu *in vitro* ja

sarnast toimet võib näha *in vitro* mõnede mittemüeloidsete rakkude korral.

#### *Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidne leukeemia*

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline ettevaatus on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

#### *Äge müeloidne leukeemia*

Kuna andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel on piiratud, tuleb neile filgrastiimi manustada ettevaatusega. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t (8; 21), t (15; 17) ja inv (16)].

#### *Trombotsütopeenia*

Filgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud trombotsütopeeniast. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (st trombotsüütide arv on püsivalt  $< 100 \times 10^9/l$ ), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

#### *Leukotsütoos*

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MÜ/kg (3 mikrogrammi/kg) ööpäevas) ravitud vähipatsientidest on täheldatud valgete vereliblede arvu  $100 \times 10^9/l$  või enam. Ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle  $50 \times 10^9/l$ . Kui filgrastiimi manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, tuleb juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb  $> 70 \times 10^9/l$ , filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

#### *Immunogeensus*

Sarnaselt kõikidele raviotstarbelistele valkudele on võimalik immunogeensus teke. Filgrastiimivastaste antikehade tekke tõenäosus on üldiselt väike. Võivad tekkida seonduvad antikehad, nagu võib eeldada kõikide bioloogiliste ravimite puhul, kuid praeguseks ei ole neil seost neutraliseeriva toimega.

#### *Aortiit*

Pärast G-CSF-i manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt CRV ja leukotsüütide) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.

#### Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kaasuvate haiguste korral

##### *Erilised ettevaatusabinõud sirprakulisuse (tunnuse kandlus) ja sirprakulise aneemia puhul*

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamisega sirprakulisusega või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulisuse või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis peab arst olema ettevaatlik.

##### *Osteoporoos*

Osteoporoosilist luuhaigust põdevatele patsientidele, kellele manustatakse pidevalt filgrastiimi kauem kui 6 kuud, võib olla näidustatud luutiheduse näitajate jälgimine.

#### Erilised ettevaatusabinõud vähipatsientide puhul

Filgrastiimi ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuse ületamiseks.

### *Kemoterapia suurendatud annustega seotud ohud*

Patsientide ravimisel kemoterapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakasvatuse toime paranemine sel puhul on tõestamata ning keemiaravi preparaatide suurendatud annused võivad viia suurenenud toksilisuseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun vt vastavate keemiaravi preparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet).

### *Keemiaravi toime erütrotsüütidele ja trombotsüütidele*

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoterapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoterapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult keemiaravi preparaate, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoterapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere tüvirakkude mõjul.

### *Muud erilised ettevaatusabinõud*

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoterapiat või kellel on luuüdi infiltratsioon kasvaja poolt).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihäigusi ning vedelikumahu häireid.

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Seoses luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsusega vastusena ravile kasvufaktoriga on leitud mööduvaid kõrvalekldeid luukoe skaneerimisel. Seda tuleb silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

### Erilised ettevaatusabinõud patsientidel, kellele teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

#### *Mobiliseerimine*

Samas patsientide populatsioonis ei ole prospektiivseid randomiseeritud võrdlusuuringuid kahe soovitatava mobiliseerimismeetodi (filgrastiimi monoterapiaga või kombinatsiooniga müelosupressiivse kemoterapiaga) kohta läbi viidud. Erinevused konkreetsete patsientide ja CD34<sup>+</sup> rakkude laboratoorsete analüüside vahel raskendavad erinevate uuringute otsest võrdlemist. Seetõttu ei ole lihtne optimaalset meetodit soovitada. Mobiliseerimismeetodi valikul tuleb kaaluda konkreetse patsiendi üldisi ravieesmärke.

#### *Eelnev kokkupuude tsütotoksiliste ravimpreparaatidega*

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobilisatsioon osutuda ebapiisavaks, et saavutada soovitud minimaalset raku hulka ( $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ravimpreparaadid on vereloome tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks selliste ravimpreparaatide nagu melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või karmustiini (BCNU) manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on



soovitav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist sellistel patsientidel on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaloodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

#### *Tüvirakkude hulga määramine*

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34<sup>+</sup> rakkude voolutsütomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast, seetõttu on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34<sup>+</sup> rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselise kemoterapiat.

Minimaalne soovitatav kogus  $2,0 \times 10^6$ -CD34<sup>+</sup> rakku/kg põhineb avaldatud andmetel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Nimetatud minimaalkoguse suurendamisel näib taastumine olevat kiirem ja vastupidi.

#### Erilised ettevaatusabinõud tervetel doonoritel, kellel teostatakse perifeersese vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude donatsiooni normaalsetele kliinilistele ja laboratoorsetele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioossetele haigustele.

Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukafereesi järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv  $< 100 \times 10^9/l$ ). Neist kahel uuritava vahenes trombotsüütide arv alla  $50 \times 10^9/l$ , mille põhjuseks loeti leukafereesi.

Kui leukafereesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukafereesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on  $< 100 \times 10^9/l$ . Üldiselt ei soovitata afereesi läbiviimist, kui trombotsüütide arv on  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leukafereesi ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Tervetel doonoritel on G-CSF manustamise järgselt täheldatud mööduvaid tsütogeneetilisi muutusi. Nende muutuste tähtsus on teadmata. Siiski ei saa välistada pahaloomulise müeloidse kasvajaklooni tekke ohtu. Afereesi teostamise keskuses on soovitatav süstemaatiliselt registreerida ja jälgida andmeid tüviraku doonorite kohta vähemalt 10 aastat, et oleks ülevaade pikaajalise ohutuse kohta.

#### *Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel*

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siirdatud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude ja retsipiendi vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

#### Erilised ettevaatusabinõud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukeemia või kellel täheldatakse leukeemia tekke märke.

#### *Vererakkude arv*

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

#### *Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks*

Raske kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos verevalemi ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiat on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimraviga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Praegu on ebaselge, kas raske kaasasündinud neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

#### *Muud erilised ettevaatusabinõud*

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud. Hematuuria oli sage ja väikesel arvil patsientidest tekkis proteiinuuria. Selle leiu jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

#### Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

##### *Vererakkude arv*

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja neutrofiilide arvu märkimisväärne suurenemine. Esimesel 2...3 filgrastiimi manustamise päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata iga päev. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MÜ (300 mikrogrammi) ööpäevas võivad ilmneda patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlakstegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

##### *Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud*

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimite tingitud trombotsütopeeniast ega aneemiast. Kuna filgrastiimiga ravi puhul suureneb nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamise võimalus, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

##### *Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloomulised kasvajad*

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltrerivad oportunistlikud infektsioonid (nt *Mycobacterium aviumi* kompleks) või pahaloomulised kasvajad (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloomulise kasvaja poolt, tuleb neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloomulisest

kasvajast tingitud luüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole lõplikult välja selgitatud.

#### Kõik patsiendid

Ravim sisaldab 50 mg sorbitooli/ml. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimipreparaati kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus manustatuna samal päeval müelosupressiivse tsütotoksilise kemoteraapiaga on tõestamata. Arvestades kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütotoksilisele kemoteraapiale, ei soovitata ravi filgrastiimiga ajavahemikus 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoteraapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga, näitavad, et neutropeenia raskusaste võib suurened.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab see tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Suurte annuste korduval manustamisel täheldati küülikutel tiinuse katkemise sagenemist ja toksilisust emasloomal (vt lõik 5.3). Kirjanduses on avaldatud viiteid, mille andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri.

Filgrastiimi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim ja metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinule ja imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

##### Fertiilsus

Filgrastiim ei avaldanud kahjulikku toimet isas- ega emasrottide reproduktiivsusele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3). Filgrastiimi mõju inimese viljakusele on teadmata.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Filgrastiim mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast filgrastiimi manustamist võib esineda peapööritust (vt lõik 4.8).

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige raskemad filgrastiimravi ajal ilmnenud kõrvaltoimed olid anafülaktiline reaktsioon, tõsised pulmonaalsed kõrvalnähud (sh interstitsiaalne pneumoonia ja äge respiratoorse distressi sündroom), kapillaaride lekke sündroom, tõsine splenomegalia/põrnarebend või leukeemia kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel, transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhud patsientidel, kellele on tehtud allogeenne luuüdi siirdamine või perifeerse vere vereloome tüvirakkude siirdamine ja sirprakuline kriis sirprakulise aneemiaga patsientidel.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on pürektsia, lihas-skeletivalu (sh luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeletivalu, lihas-skeletivalu rindkeres, kaelapiirkonna valu), aneemia, oksendamine ja iiveldus. Vähipatsientidega tehtud kliinilistes uuringutes oli lihas-skeletivalu kerge kuni mõõdukas 10%-l ja tugev 3%-l patsientidest.

### Kõrvaltoimete tabel

Allolevates tabelites on toodud kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadete põhjal registreeritud kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100...< 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000...< 1/100)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Sepsis Bronhiit Ülemiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon		
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Trombotsütopeenia Aneemia <sup>c</sup>	Splenomegalia <sup>a</sup> Vähenenud hemoglobiinisaldus <sup>c</sup>	Leukotsütoos <sup>a</sup>	Põrnarebend <sup>a</sup> Sirprakuline aneemia koos kriisiga
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkus Ülitundlikkus ravimitele <sup>a</sup> Transplantaat-peremehe-vastu haigus <sup>b</sup>	Anafülaktiline reaktsioon
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Söögiisu langus <sup>a</sup> Laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres	Hüperurikeemia Kusihappesisalduse suurenemine veres	Glükoosisisalduse vähenemine veres Pseudopodagra <sup>a</sup> (pürofosfaatkaltsiumi ladestumisest põhjustatud kondrokaltsinoos) Vedelikumahu häired
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Unetus		
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu <sup>a</sup>	Pearinglus		

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100...< 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000...< 1/100)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
		Hüpesteesia Paresteesia		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon Hüpotensioon	Okluusivne veenihaiigus <sup>d</sup>	Kapillaaride lekke sündroom <sup>a</sup> Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Veriköha Düspnoe Köha <sup>a</sup> Orofarüingeaalne valu <sup>a, e</sup> Ninaverejooks	Äge respiratoorse distressi sündroom <sup>a</sup> Hingamis-puudulikkus <sup>a</sup> Kopsuturse <sup>a</sup> Kopsuverejooks Interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>a</sup> Kopsu-infiltraadid <sup>a</sup> Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus <sup>a, e</sup> Oksendamine <sup>a, e</sup> Iiveldus <sup>a</sup>	Suuvalu Kõhukinnisus <sup>e</sup>		
Maksa ja sapiteede häired		Hepatomegalia Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia <sup>a</sup>	Lööve <sup>a</sup> Erüteem	Makulopapulaarne lööve	Naha vaskuliit <sup>a</sup> Sweeti sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihaskoe valu <sup>c</sup>	Lihasespasmid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartriidi ägenemine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Hematuuria	Proteinuuria	Glomerulonefriit Kõrvalekalded uriinianalüüsi näitutes
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus <sup>a</sup> Limaskestade põletik <sup>a</sup> Püreeksia	Valu rinnas <sup>a</sup> Valu <sup>a</sup> Asteenia <sup>a</sup> Halb enesetunne <sup>e</sup> Perifeerne ödeem <sup>e</sup>	Süstekoha reaktsioon	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100...< 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000...< 1/100)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Transfusioonireaktsioon <sup>e</sup>		

<sup>a</sup>Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

<sup>b</sup>Allogeense luuüdi siirdamise järgselt on teatatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhtudest ja surmajuhtudest (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“)

<sup>c</sup>Sh luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelapiirkonna valu

<sup>d</sup>Neid juhte täheldati turuletulekujärgsel perioodil patsientidel, kellel teostati luuüdi siirdamist või perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

<sup>e</sup>Kõrvalnähud, mille esinemissagedus oli suurem filgrastiimravi saavatel patsientidel võrreldes platseeboga ja mida seostati põhihaigusena esineva pahaloolumulise kasvaja või tsütotoksilise keemiaravi tüsistustega

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Ülitundlikkus*

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud esialgse või hilisema ravi käigus esinenud ülitundlikkus-tüüpi reaktsioonidest, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööve, urtikaaria, angioödeem, hingeldus ja hüpotensioon. Üldiselt teatati neist kõrvaltoimetest sagedamini pärast intravenoosset manustamist. Mõnedel juhtudel on mainitud sümptomid taastekkinud korduvalt, mis viitab põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel tuleb ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetada.

#### *Pulmonaalsed kõrvaltoimed*

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on mõnel juhul teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, sh interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuturse ja kopsuinfiltraadid, mille tagajärjel tekkis hingamispuudulikkus või äge respiratoorse distressi sündroom, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

#### *Splenomegalia ja põrnarebend*

On teatatud pärast filgrastiimi manustamist esinenud splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhud lõppesid surmaga (vt kõik 4.4).

#### *Kapillaaride lekke sündroom*

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on turuletulekujärgselt teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloolumulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravi preparaadiga ravitaval või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

#### *Naha vaskuliit*

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud naha vaskuliidist. Vaskuliidi tekkemehhanism filgrastiimi saavatel patsientidel ei ole teada. Pikaajalisel kasutamisel on teatatud naha vaskuliidist 2%-l raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidest.

#### *Leukotsütoos*

Pärast filgrastiimravi täheldati leukotsütoosi (leukotsüüte > 50 x 10<sup>9</sup>/l) tervetest doonoritest 41%-l ning mööduvat trombotsütoopeniat (trombotsüütide arv < 100 x 10<sup>9</sup>/l) ja leukaferesi 35%-l doonoritest (vt lõik 4.4).

#### *Sweeti sündroom*

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud turuletulekujärgselt *Sweeti* sündroomi (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) juhtudest.

*Pseudopodagra (pürofosfaatkaltsiumi ladestumisest põhjustatud kondrokaltsinoos)*

Pseudopodagrast (pürofosfaatkaltsiumi ladestumisest põhjustatud kondrokaltsinoos) on teatatud vähipatsientidel, keda raviti filgrastiimiga.

*Transplantaat-peremehe-vastu haigus*

Pärast allogeenset luuüdi siirdamist granuloosüütide kolooniat stimuleerivaid faktoreid saavatele patsientidele on teatatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhtudest ja surmajuhtudest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

## Lapsed

Lastel filgrastiimiga läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel, lastel ja noorukitel sarnased, osutades sellele, et filgrastiimi farmakokineetikas ei esine vanusega seotud erinevusi. Ainuke püsivalt teatatud kõrvaltoime oli lihas-skeleti valu, mis ei erine täiskasvanutega saadud kogemusest.

Filgrastiimi kasutamise kohta lastel ei ole piisavalt andmeid.

## Teised patsientide erirühmad

*Eakad*

Üle 65-aastastel ei täheldatud ohutuse või efektiivsuse osas üldisi erinevusi võrreldes nooremate täiskasvanutega (> 18-aastased), kes said tsütotoksilist kemoterapiat ja kliinilise kogemuse põhjal ei ole eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastustes erinevusi. Filgrastiimi kasutamiseks eakatel teistel kinnitatud näidustustel ei ole piisavalt andmeid.

*Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed*

Filgrastiimiga pikaajaliselt ravitavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on teatatud luutiheduse languse ja osteoporoosi juhtudest.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Grastofil'i üleannustamisest tulenevad toimed on välja selgitamata. Tavaliselt langeb filgrastiimiga ravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Grastofil on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

### Farmakodünaamilised toimed

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist lüüdist. Grastofil'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesel määral suurenemise võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimet produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise lüüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt lüüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselise tsütotoksilise kemoteraapia tagasi manustada nii lisaks lüüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimalikku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust.

Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense lüüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense lüüdi transplantatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes äratõukehaiguse (GvHD) tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust GvHD tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute meta-analüüsis, sealhulgas üheksa prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 juht-kontroll uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise GvHD tekkeriski või varajase RSS osas.

<b>GvHD ja RSS suhteline risk (95% usaldusvahemik) G-CSF-ravi korral lüüdi transplantatsiooni järgselt</b>					
<b>Publikatsioon</b>	<b>Uuringu aeg</b>	<b>N</b>	<b>Äge II...IV GvHD</b>	<b>Krooniline GvHD</b>	<b>RSS</b>
Metaanalüüs (2003)	1986...2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992...2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995...2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup>Analüüs hõlmab lüüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)

<sup>b</sup>Analüüs hõlmab lüüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

Filgrastiimi kasutamine enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel



Tervetel doonoritel võimaldab 10 mikrogrammi/kg/ööpäevas subkutaanne manustamine 4...5 järjestikusel päeval koguda enamikul doonoritest pärast kahte leukaferesi  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

Raske kroonilise neutropeeniaga (raske kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste või täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga tõuseb püsivalt neutrofiilide absoluutne hulk perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusvastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8...16 tunni jooksul üle 10 ng/ml.

### Jaotumine

Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

### Eritumine

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii subkutaanse kui intravenoosse manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumis on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Filgrastiimi kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist.

### Lineaarsus

Filgrastiimi annuse ja seerumi kontsentratsiooni vahel on positiivne lineaarne korrelatsioon, seda nii intravenoosel kui subkutaansel manustamisel.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Filgrastiimi uuriti korduvtoksilisuse uuringutes kestusega kuni 1 aasta, mis näitasid farmakoloogilise toimega seostatavaid muutusi, k.a leukotsüütide arvu tõusu, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, luuüdivälilist granulotsüütide loomet ja põrna suurenemist. Kõik nimetatud muutused taandusid pärast ravi lõpetamist.

Filgrastiimi toimet loote arengule on uuritud rottidel ja küülikutel. Filgrastiimi intravenoosse manustamine (80 µg/kg/ööpäevas) küülikutele organogeneesi ajal oli emasloomadele toksiline, suurendas tiinuse iseeneslikku katkemist, implanteerumisjärgset tiinuse katkemist ning vähendas elusalt sündinud pesakonna keskmist arvukust ja loote kehakaalu.

Grastofil'iga sarnase, filgrastiimi sisaldava ravimiga on teatatud andmete põhjal täheldatud samasuguseid leide ning loote väärarengute lisandumist annusega 100 µg/kg/ ööpäevas, mis on emasloomale toksiline annus ning vastab süsteemsele saadavusele, mis ületab kliiniliste annustega, 5 µg/kg/ ööpäevas, ravitud patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 50...90 korda. Kõrvaltoimeid mitte põhjustav tase embrüo- ja lootetoksilisuse seisukohalt oli 10 µg/kg/ ööpäevas, mis vastab

kliiniliste annustega ravitavatel patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 3...5 korda ületavale süsteemsele saadavusele.

Tiinetel rottidel ei täheldatud toksilisust emasloomale ja lootele annustega kuni 575 µg/kg/ööpäevas. Filgrastiimi manustamisel rottidele perinataalses ja laktatsiooniperioodis täheldati järglastel välistunnuste väljakujunemise aeglustumist ja kasvu pidurdumist (> 20 µg/kg/ööpäevas) ja elulemuse määra vähest langust (100 µg/kg/ööpäevas).

Filgrastiim ei avaldanud toimet emaste ega isaste rottide fertiilsusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Jää-äädikhape  
Naatriumhüdroksiid  
Sorbitool (E420)  
Polüsorbaat 80  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ja ei tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud asepticistes tingimustes .

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Juhuslik külmumine ei mõjuta Grastofil'i stabiilsust. Kui ravim jääb külmumistemperatuurile kauemaks kui 24 tundi või kui seda on külmutatud rohkem kui üks kord, ei tohi Grastofil'i kasutada.

Kõlblikkusaja piires ja kuna tegemist on ambulatoorselt kasutatava ravimiga, võib patsient võtta Grastofil'i ühekordselt külmkapist välja kuni 15 päevaks ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 25 °C). Pärast seda perioodi ei tohi Grastofil'i enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi klaasist süstel koos süstli otsa püsivalt fikseeritud roostevabast terasest nõelaga, mille silindril

on 1/40 trükitud märgistused 0,1 ml kuni 1 ml astmeskaala jaoks. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummit (lateks, vt lõik 4.4). Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahust.

Pakendi suurused: karbid 1 või 5 süstliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Vajadusel võib Grastofil'i lahjendada 5% glükoosi süste-/infusioonilahuses. Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohi kunagi olla väiksem kui 0,2 MÜ (2 µg)/ml.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selget lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi. Ärge raputage.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MÜ (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MÜ (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Grastofil ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski tõttu on Grastofil'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

5% glükoosilahuses lahjendatud Grastofil sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holland  
Tel: +31 (0)71 565 77 77  
Faks: +31 (0)71 565 77 78

## **8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.10.2013  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Grastofil 48 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 96 miljonit ühikut (MÜ) (vastab 960 mikrogrammile [ $\mu\text{g}$ ]) filgrastiimi.

Üks süstal 0,5 ml lahusega sisaldab 48 MÜ (480 mikrogrammi) filgrastiimi (960 mikrogrammi/ml).

Filgrastiim on rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor, mis on toodetud *Escherichia coli* (BL21) tüvel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli (E420) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus

Selge värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Grastofil on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajate (v.a krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) raviks tsütotoksilist keemiaravi saavatel patsientidel ja neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks.

Grastofili ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel, lastel ja noorukitel sarnased.

Grastofil on näidustatud perifeerse vere vereloome tüvirakkude (PBPC) mobiliseerimiseks.

Grastofil on näidustatud neutrofiilide arvu suurendamiseks ning infektsioosete tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks raske kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga patsientidel, (lapsed või täiskasvanud), kellel on neutrofiilide absoluutarv (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  ning on esinenud raskeid või retsiveeruvaid infektsioone.

Grastofil on näidustatud püsiva neutropeenia (ANC väiksem kui  $1,0 \times 10^9/l$ ) raviks kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Grastofil'i tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, millel on kogemusi ravis granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös

hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

### Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

#### Annustamine

Grastofil'i soovitatav annus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas. Grastofil'i tiimi esimene annus tuleb manustada vähemalt 24 tunni möödumisel tsütotoksilisest kemoterapiast. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 230 mikrogrammi/m<sup>2</sup>/ööpäevas (4,0...8,4 mikrogrammi/kg/ööpäevas).

Grastofil'i igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1-2 päeva pärast Grastofil'iga -ravi alustamist neutrofiilide arvu mööduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi Grastofil'iga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Grastofil'iga -ravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

#### Manustamisviis

Grastofil'i võib manustada üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või alternatiivina üks kord ööpäevas intravenoosse infusioonina 5% lahjendatuna glükoosilahuses, manustatuna 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6). Täiendavaid juhiseid lahjendamise kohta enne manustamist vt lõik 6.6. Enamikul juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. On mõningaid tõendeid uuringust ühekordse annuse manustamise kohta, et intravenoosse manustamise korral võib toime kestus lüheneda. Selle tulemuse kliiniline tähtsus korduvannuste puhul ei ole veel selge. Manustamisviisi valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist.

### Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

#### Annustamine

Grastofil'i soovitatav annus on 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Grastofil'i esimene annus tuleb manustada, kui tsütotoksilisest keemiaravist on möödunud vähemalt 24 tundi ja luuüdi infusioonist vähemalt 24 tundi.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb Grastofil'i ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

<b>Neutrofiilide absoluutarv</b>	<b>Grastofil'i annuse kohandamine</b>
Neutrofiilide absoluutarv > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada Grastofil'i manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul tasemeni < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, peab Grastofil'i annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

#### Manustamisviis

Grastofil'i manustatakse 30-minutilise või 24-tunnise intravenoosse infusioonina või 24-tunnise subkutaanse püsiinfusioonina. Grastofil'i tuleb lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeerse vere vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

#### Annustamine

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on Grastofil'i soovitatav annus monoteraapiana 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas 5-...7 järjestikusel päeval. Leukafereesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Grastofil'i manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele kemoteraapiale järgneval perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on Grastofil'i soovitatav annus 0,5 MÜ (5 µg)/kg nahaaluse süstena alates esimesest kemoteraapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb tasemelt  $< 0,5 \times 10^9/l$  tasemeni  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoteraapiat, piisab tavaliselt ühest leukafereesist. Teist juhtudel soovitatakse täiendavat leukafereesi.

#### Manustamisviis

*Grastofil'i kasutamine monoteraapiana vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre*  
Grastofil'i manustatakse 24-tunnise subkutaanse püsiinfusioonina või subkutaanse süstena. Grastofil'i infusioonilahuse valmistamiseks tuleb seda lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

*Grastofil'i kasutamine vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre pärast müelosupressiivset keemiaravi*  
Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne vereloome tüvirakkude allogeenset siirdamist

#### Annustamine

Tervetele doonoritele manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks Grastofil'i 4...5 järjestikusel päeval subkutaanselt annuses 1,0 MÜ/kg ööpäevas (10 mikrogrammi/kg ööpäevas). Leukafereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg retsiendi kehakaalu kohta.

#### Manustamisviis

Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

#### Annustamine

Kaasasündinud neutropeenia: soovitatav algannus on 1,2 MÜ (12 mikrogrammi)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annusek.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia: soovitatav algannus on 0,5 MÜ (5 mikrogrammi)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annusek.

Annuse kohandamine: Grastofil'i manustatakse nahaaluse süstena iga päev kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme  $1,5 \times 10^9/l$ . Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi

igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1-...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus  $1,5 \times 10^9/l$  ja  $10 \times 10^9/l$ . Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskete infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega 2,4 MÜ (24 µg)/kg ööpäevas. Grastofil'i pikaajalise manustamise ohutust raske kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 2,4 MÜ (24 µg)/kg ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

### Manustamisviis

Kaasasündinud, idiopaatiline või tsükliline neutropeenia: Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

### HIV-infektsiooniga patsiendid

#### Annustamine

##### *Neutropeenia pöördumine*

Soovitav Grastofil'i algannus on 0,1 miljonit ühikut/kg/ööpäevas (1 mikrogrammi/kg/ööpäevas), mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 miljonit ühikut/kg/ööpäevas (4 mikrogrammi/kg/ööpäevas), kuni normaalne neutrofiilide arv on saavutatud ja püsib ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). Kliinilistes uuringutes saadi nende annuste kasutamisel ravivastus  $> 90\%$  patsientidest, ning neutropeenia pöördumise mediaan oli 2 päeva.

Väikesel arvil patsientidest ( $< 10\%$ ) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 miljonit ühikut/kg/ööpäevas (10 mikrogrammi/kg/ööpäevas).

##### *Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine*

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleb kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MÜ (300 mikrogrammi). Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu  $> 2,0 \times 10^9/l$  säilitamiseks 30 MÜ (300 mikrogrammi) manustamist 1...7 päeval nädalas; annustamissageduse mediaan oli kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks tasemel  $> 2,0 \times 10^9/l$  võib olla vajalik pikaajaline ravi.

### Manustamisviis

Neutropeenia pöördumine või neutrofiilide normaalse arvu säilitamine: Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad patsiendid*

Filgrastiimiga teostatud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupiga läbi viidud ja seetõttu ei ole võimalik erijuhiseid annustamiseks anda.

#### *Neeru- või maksakahjustusega patsiendid*

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

#### *Raske kroonilise neutropeenia ja pahaloomulise kasvajaga lapsed*

Kuuskümmend viis protsenti raske kroonilise neutropeenia uuringuprogrammis osalenud patsientidest olid alla 18-aastased. Ravi efektiivsus selles vanuserühmas, mis hõlmas enamikku

kaasasündinud neutropeeniaga patsientidest, oli ilmne. Ohutusprofiil raskekujulise kroonilise neutropeenia tõttu ravi saanud lastel ei erinenud millegi poolest.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel, lastel ja noorukitel sarnased.

Annuse soovitusel lastele on samad mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ravimi nimi ja partii number selgelt üles märkida.

#### Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kõigi näidustuste korral

##### *Ülitundlikkus*

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkuse, k.a anafülaktiliste reaktsioonide, tekkest esmase või korduva ravi käigus. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientide ravi filgrastiimiga tuleb jäädavalt lõpetada. Ärge manustage filgrastiimi patsientidele, kes on olnud ülitundlikud filgrastiimile või pegfilgrastiimile.

##### *Pulmonaalsed kõrvaltoimed*

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede nähtude tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

##### *Glomerulonefriit*

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidi juhtudest. Üldjuhul taandub glomerulonefriit pärast annuse vähendamist või filgrastiim- ja pegfilgrastiimravi katkestamist. Soovitav on uriinianalüüside jälgimine.

##### *Kapillaaride lekke sündroom*

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist on teatatud raviga viivitamisel eluohtlikuks osutada võivast kapillaaride lekke sündroomist, millele on iseloomulikud hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel ilmnevad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, tuleb hoolikalt jälgida ning neile tuleb tagada standardne sümptomaatiline ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi (vt lõik 4.8).



### *Splenomegalia ja põrnarebend*

Patsientidel ja tervetel doonoritel on pärast filgrastiimi manustamist teatatud üldjuhul asümptomaatilistest splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhud lõppesid surmaga. Seetõttu tuleb põrna suurust hoolikalt jälgida (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleb kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas. Filgrastiimi annuse vähendamisel on raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel täheldatud põrna suurenemise progresseerumise aeglustumist või lõppemist; 3% patsientidest tuli põrn eemaldada.

### *Pahaloomuliste rakkude kasv*

Granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor võib soodustada müeloidsete rakkude kasvu *in vitro* ja sarnast toimet võib näha *in vitro* mõnede mittemüeloidsete rakkude korral.

### *Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidne leukeemia*

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline ettevaatus on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

### *Äge müeloidne leukeemia*

Kuna andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel on piiratud, tuleb neile filgrastiimi manustada ettevaatusega. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t (8; 21), t (15; 17) ja inv (16)].

### *Trombotsütopeenia*

Filgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud trombotsütopeeniast. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (st trombotsüütide arv on püsivalt  $< 100 \times 10^9/l$ ), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

### *Leukotsütoos*

Vähem kui 5% -l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MÜ/kg (3 mikrogrammi/kg) ööpäevas) ravitud vähipatsientidest on täheldatud valgete vereliblede arvu  $100 \times 10^9/l$  või enam. Ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle  $50 \times 10^9/l$ . Kui filgrastiimi manustatakse perifeerse verre vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, tuleb juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb  $> 70 \times 10^9/l$ , filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

### *Immunogeensus*

Sarnaselt kõikidele raviotstarbelistele valkudele on võimalik immunogeensususe teke. Filgrastiimivastaste antikehade tekke tõenäosus on üldiselt väike. Võivad tekkida seonduvad antikehad, nagu võib eeldada kõikide bioloogiliste ravimite puhul, kuid praeguseks ei ole neil seost neutraliseeriva toimega.

### *Aortiit*

Pärast G-CSF-i manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt CRV ja leukotsüütide) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.  
Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kaasuvate haiguste korral

### *Erilised ettevaatusabinõud sirprakulisuse (tunnuse kandlus) ja sirprakulise aneemia puhul*

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi

kasutamise sirprakulisusega või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulisuse või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis peab arst olema ettevaatlik.

#### *Osteoporoos*

Osteoporootilist luuhaigust põdevatele patsientidele, kellele manustatakse pidevalt filgrastiimi kauem kui 6 kuud, võib olla näidustatud luutiheduse näitajate jälgimine.

#### Erilised ettevaatusabinõud vähipatsientide puhul

Filgrastiimi ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuse ületamiseks.

#### *Kemoterapia suurendatud annustega seotud ohud*

Patsientide ravimisel kemoterapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakasvatuse toime paranemine sel puhul on tõestamata ning keemiaravi preparaatide suurendatud annused võivad viia suurenenud toksilisuseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun vt vastavate keemiaravi preparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet).

#### *Keemiaravi toime erütrotsüütidele ja trombotsüütidele*

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoterapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoterapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult keemiaravi preparaate, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoterapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere tüvirakkude mõjul.

#### *Muud erilised ettevaatusabinõud*

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoterapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihagusi ning vedelikumahu häireid.

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Seoses luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsusega vastusena ravile kasvufaktoriga on leitud mööduvaid kõrvalekldeid luukoe skaneerimisel. Seda tuleb silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

#### Erilised ettevaatusabinõud patsientidel, kellele teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

#### *Mobiliseerimine*

Samas patsientide populatsioonis ei ole prospektiivseid randomiseeritud võrdlusuuringuid kahe soovitatava mobiliseerimismeetodi (filgrastiimi monoterapia või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) kohta läbi viidud. Erinevused konkreetsete patsientide ja CD34<sup>+</sup> rakkude laboratoorsete analüüside vahel raskendavad erinevate uuringute otsest võrdlemist. Seetõttu ei ole lihtne optimaalset meetodit soovitada. Mobiliseerimismeetodi valikul tuleb kaaluda konkreetse patsiendi üldisi ravieesmärke.

### *Eelnev kokkupuude tsütotoksiliste ravimpreparaatidega*

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobilisatsioon osutuda ebapiisavaks, et saavutada soovitud minimaalset rakuhulka ( $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ravimpreparaadid on vereloome tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks selliste ravimpreparaatide nagu melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või karmustiini (BCNU) manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist sellistel patsientidel on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaltoodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

### *Tüvirakkude hulga määramine*

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34<sup>+</sup> rakkude voolutsütoomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast, seetõttu on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34<sup>+</sup> rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannulist kemoterapiat.

Minimaalne soovitatav kogus  $2,0 \times 10^6$ -CD34<sup>+</sup> rakku/kg põhineb avaldatud andmetel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Nimetatud minimaalkoguse suurendamisel näib taastumine olevat kiirem ja vastupidi.

### Erilised ettevaatusabinõud tervetel doonoritel, kellel teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude donatsiooni normaalsele kliinilistele ja laboratoorsetele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioossetele haigustele.

Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukafereesi järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv  $< 100 \times 10^9/l$ ). Neist kahel uuritavaal vähenes trombotsüütide arv alla  $50 \times 10^9/l$ , mille põhjuseks loeti leukaferees.

Kui leukafereesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukafereesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on  $< 100 \times 10^9/l$ . Üldiselt ei soovitata afereesi läbiviimist, kui trombotsüütide arv on  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leukafereesi ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Tervetel doonoritel on G-CSF manustamise järgselt täheldatud mööduvaid tsütogeneetilisi muutusi. Nende muutuste tähtsus on teadmata. Siiski ei saa välistada pahaloomulise müeloidse kasvajaklooni tekke ohtu. Afereesi teostamise keskuses on soovitatav süstemaatiliselt registreerida ja jälgida andmeid tüviraku doonorite kohta vähemalt 10 aastat, et oleks ülevaade pikaajalise ohutuse kohta.

#### *Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel*

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siirdatud allogeensetel perifeerse vere tüvirakkude ja retsiptiendi vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

#### Erilised ettevaatusabinõud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukeemia või kellel täheldatakse leukeemia tekke märke.

#### *Vererakkude arv*

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

#### *Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks*

Raske kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos verevalemi ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimraviga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Praegu on ebaselge, kas raske kaasasündinud neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitatav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

#### *Muud erilised ettevaatusabinõud*

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Hematuuria oli sage ja väikesel arvul patsientidest tekkis proteiinuuria. Selle leiu jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

#### Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

#### *Vererakkude arv*

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja neutrofiilide arvu märkimisväärne suurenemine. Esimesel 2-...3 filgrastiimi manustamise päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata iga päev. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MÜ (300 mikrogrammi) ööpäevas võivad ilmneda patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlakstegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid

neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

#### *Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud*

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimiga ravi puhul suureneb nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamise võimalus, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitatav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

#### *Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloolumulised kasvaja*

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltratsioonid oportunistlikud infektsioonid (nt *Mycobacterium aviumi* kompleks) või pahaloolumulised kasvaja (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloolumulise kasvaja poolt, tuleb neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloolumulise kasvaja tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole lõplikult välja selgitatud.

#### Kõik patsiendid

Ravim sisaldab 50 mg sorbitooli/ml. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimipreparaati kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus manustatuna samal päeval müelosupressiivse tsütotoksilise kemoterapiaga on tõestamata. Arvestades kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütotoksilisele kemoterapiale, ei soovitata ravi filgrastiimiga ajavahemikus 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoterapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga, näitavad, et neutropeenia raskusaste võib suurened.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab see tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Suurte annuste korduval manustamisel täheldati küülikutel tiinuse katkemise sagenemist ja toksilisust emasloomal (vt lõik 5.3). Kirjanduses on avaldatud viiteid, mille andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri.

Filgrastiimi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim ja metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinule ja imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

Filgrastiim ei avaldanud kahjulikku toimet isas- ega emasrottide reproduktiivsusele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3). Filgrastiimi mõju inimese viljakusele on teadmata.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Filgrastiim mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast filgrastiimi manustamist võib esineda peapööritust (vt lõik 4.8).

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige raskemad filgrastiimravi ajal ilmnunud kõrvaltoimed olid anafülaktiline reaktsioon, tõsised pulmonaalsed kõrvalnähud (sh interstitsiaalne pneumoonia ja äge respiratoorse distressi sündroom), kapillaaride lekke sündroom, tõsine splenomegalia/põrnarebend või leukeemia kaasasündinud neutroopeniaga patsientidel, transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhud patsientidel, kellele on tehtud allogeenne luuüdi siirdamine või perifeerse vere vereloome tüvirakkude siirdamine ja sirprakuline kriis sirprakulise aneemiaga patsientidel.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on pürekxia, lihas-skeletivalu (sh luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeletivalu, lihas-skeletivalu rindkeres, kaelapiirkonna valu), aneemia, oksendamine ja iiveldus. Vähipatsientidega tehtud kliinilistes uuringutes oli lihas-skeletivalu kerge kuni mõõdukas 10%-l ja tugev 3%-l patsientidest.

#### Kõrvaltoimete dtabel

Allolevates tabelites on toodud kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadete põhjal registreeritud kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100... < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000... < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Sepsis  Bronhiit  Ülemiste hingamisteede infektsioon  Kuseteede infektsioon		
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Trombotsütopeenia  Aneemia <sup>c</sup>	Splenomegalia <sup>a</sup>  Vähenenud hemoglobiinisaldus <sup>c</sup>	Leukotsütoos <sup>a</sup>	Põrnarebend <sup>a</sup>  Sirprakuline aneemia koos kriisiga
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkus  Ülitundlikkus ravimitele <sup>a</sup>	Anafülaktiline reaktsioon

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100...< 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000...< 1/100)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
			Äratõukehaigus <sup>b</sup>	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Söögiisu langus <sup>a</sup>  Laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres	Hüperurikeemia  Kusihappesisalduse suurenemine veres	Glükoosisisalduse vähenemine veres  Pseudopodagra <sup>a</sup> (pirofosfaatkaltsiumi ladestumisest põhjustatud kondrokaltsinoos)  Vedelikumahu häired
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Unetus		
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu <sup>a</sup>	Pearinglus  Hüpesteesia  Paresteesia		
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Hüpertensioon  Hüpotensioon	Oklusivne veenihaiigus <sup>d</sup>	Kapillaaride lekke sündroom <sup>a</sup>  Aortiit
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Veriköha  Düspnoe  Köha <sup>a</sup>  Orofarüingeaalne valu <sup>a, e</sup>  Ninaverejooks	Äge respiratoorse distressi sündroom <sup>a</sup>  Hingamispuudulikkus <sup>a</sup>  Kopsuturse <sup>a</sup>  Kopsuverejooks  Interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>a</sup>  Kopsuinfiltraadid <sup>a</sup>  Hüpoksia	
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhulahtisus <sup>a, e</sup>  Oksendamine <sup>a, e</sup>  Iiveldus <sup>a</sup>	Suuvalu  Kõhukinnisus <sup>e</sup>		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		Hepatomegalia  Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine  Gammaglutamüültransferaasi	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100...< 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000...< 1/1000)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
			aktiivsuse suurenemine	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Alopeetsia <sup>a</sup>	Lööve <sup>a</sup>  Erüteem	Makulopapulaarne lööve	Naha vaskuliit <sup>a</sup>  Sweeti sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos)
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	Lihaskoe valu <sup>c</sup>	Lihasespasmid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine  Reumatoidartriidi ägenemine
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Düsuuria  Hematuuria	Proteinuuria	Glomerulonefriit  Kõrvalekalded uriinianalüüsi näitustes
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väsimus <sup>a</sup>  Limaskestade põletik <sup>a</sup>  Pürektsia	Valu rinnas <sup>a</sup>  Valu <sup>a</sup>  Asteenia <sup>a</sup>  Halb enesetunne <sup>c</sup>  Perifeerne ödeem <sup>e</sup>	Süstekoha reaktsioon	
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>		Transfusioonireaktsioone		

<sup>a</sup>Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

<sup>b</sup>Allogeense luuüdi siirdamise järgselt on teatatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhtudest ja surmajuhudest (<sup>a</sup>vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“)

<sup>c</sup>Sh luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelapiirkonna valu

<sup>d</sup>Neid juhte täheldati turuletulekujärgsel perioodil patsientidel, kellel teostati luuüdi siirdamist või perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

<sup>e</sup>Kõrvalnähud, mille esinemissagedus oli suurem filgrastiimravi saavatel patsientidel võrreldes platseeboga ja mida seostati põhihaigusena esineva pahaloomulise kasvaja või tsütotoksilise keemiaravi tüsistustega

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Ülitundlikkus*

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud esialgse või hilisema ravi käigus esinenud ülitundlikkus-tüüpi reaktsioonidest, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööve, urtikaaria, angioödeem, hingeldus ja hüpotensioon. Üldiselt teatati neist kõrvaltoimetest sagedamini pärast intravenoosset manustamist. Mõnedel juhtudel on mainitud sümptomid taastekkinud korduvalt, mis viitab põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel tuleb ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetada.

#### *Pulmonaalsed kõrvaltoimed*

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on mõnel juhul teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, sh interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuturse ja kopsuinfiltraadid, mille tagajärjel tekkis hingamispuudulikkus või äge respiratoorse distressi sündroom, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).



### *Splenomegalia ja põrnarebend*

On teatatud pärast filgrastiimi manustamist esinenud splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhud lõppesid surmaga (vt kõik 4.4).

### *Kapillaaride lekke sündroom*

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on turuletulekujärgselt teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloomulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravipreparaadiga ravitavatel või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

### *Naha vaskuliit*

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud naha vaskuliidist. Vaskuliidi tekkemehhanism filgrastiimi saavatel patsientidel ei ole teada. Pikaajalisel kasutamisel on teatatud naha vaskuliidist 2%-l raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidest.

### *Leukotsütoos*

Pärast filgrastiimravi täheldati leukotsütoosi (leukotsüüte  $> 50 \times 10^9/l$ ) tervetest doonoritest 41%-l ning mööduvat trombotsütopeeniast (trombotsüütide arv  $< 100 \times 10^9/l$ ) ja leukaferesi 35%-l doonoritest (vt lõik 4.4).

### *Sweeti sündroom*

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud turuletulekujärgselt Sweeti sündroomi (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) juhtudest.

### *Pseudopodagra (pürofosfaatkaltsiumi ladestumisest põhjustatud kondrokaltsinoos)*

Pseudopodagrast (pürofosfaatkaltsiumi ladestumisest põhjustatud kondrokaltsinoos) on teatatud vähipatsientidel, keda raviti filgrastiimiga.

### *Transplantaat-peremehe-vastu haigus*

Pärast allogeenset luuüdi siirdamist granulotsüütide kolooniat stimuleerivaid faktoreid saavatele patsientidele on teatatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhtudest ja surmajuhtudest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

## Lapsed

Lastel filgrastiimiga läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel, lastel ja noorukitel sarnased, osutades sellele, et filgrastiimi farmakokineetika ei esine vanusega seotud erinevusi. Ainuke püsivalt teatatud kõrvaltoime oli lihas-skeleti valu, mis ei erine täiskasvanutega saadud kogemusest.

Filgrastiimi kasutamise kohta lastel ei ole piisavalt andmeid.

## Teised patsientide erirühmad

### *Eakad*

Üle 65-aastastel ei täheldatud ohutuse või efektiivsuse osas üldisi erinevusi võrreldes nooremate täiskasvanutega ( $> 18$ -aastased), kes said tsütotoksilist kemoterapiat ja kliinilise kogemuse põhjal ei ole eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastustes erinevusi. Filgrastiimi kasutamiseks eakatel teistel kinnitatud näidustustel ei ole piisavalt andmeid.

### *Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed*

Filgrastiimiga pikaajaliselt ravitavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on teatatud luutiheduse languse ja osteoporoosi juhtudest

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Grastofil'i üleannustamisest tulenevad toimed on välja selgitamata. Tavaliselt langeb filgrastiimiga ravi lõpetamisel 1-...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1-...7 päevaga.

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Grastofil on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodünaamilised toimed

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Grastofil'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesel määral suurenemise võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimele produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1-...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1-...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselise tsütotoksilise kemoteraapia tagasi manustada nii lisaks luuüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimalikku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust.

Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes äratõukehaiguse (GvHD) tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel

ei esinenud muutust GvHD tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute meta-analüüsis, sealhulgas üheksa prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 juht-kontroll uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise GvHD tekkeriski või varajase RSS osas.

<b>GvHD ja RSS suhteline risk (95% usaldusvahemik)</b>					
<b>G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt</b>					
<b>Publikatsioon</b>	<b>Uuringu aeg</b>	<b>N</b>	<b>Äge II... IV GvHD</b>	<b>Krooniline GvHD</b>	<b>RSS</b>
Meta-analüüs (2003)	1986-...2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-...2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-...2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup>Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)

<sup>b</sup>Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

Filgrastiimi kasutamine enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel.

Tervetel doonoritel võimaldab 10 mikrogrammi/kg/ööpäevas subkutaanne manustamine 4...5 järjestikusel päeval koguda enamikul doonoritest pärast kahte leukaafereesi  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg retsiendi kehakaalu kohta.

Raske kroonilise neutropeeniaga (raske kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste või täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga tõuseb püsivalt neutrofiilide absoluutne hulk perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusvastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8-16 tunni jooksul üle 10 ng/ml.

### Jaotumine

Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

### Eritumine

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii subkutaanse kui intravenoosse manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumist on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Filgrastiimi kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist.

## Linearsus

Filgrastiimi annuse ja seerumi kontsentratsiooni vahel on positiivne lineaarne korrelatsioon, seda nii intravenoosel kui subkutaansel manustamisel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Filgrastiimi uuriti korduv toksilisusue uuringutes kestusega kuni 1 aasta, mis näitasid farmakoloogilise toimega seostatavaid muutusi, k.a leukotsüütide arvu tõusu, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, luuüdivälisest granuloosüütide loomet ja põrna suurenemist. Kõik nimetatud muutused taandusid pärast ravi lõpetamist.

Filgrastiimi toimet loote arengule on uuritud rottidel ja küülikutel. Filgrastiimi intravenoosne manustamine (80 µg/kg/ööpäevas) küülikutele organogeneesi ajal oli emasloomadele toksiline, suurendas tiinuse iseeneslikku katkemist, implanteerumisjärgset tiinuse katkemist ning vähendas elusalt sündinud pesakonna keskmist arvukust ja loote kehakaalu.

Grastofil'iga sarnase, filgrastiimi sisaldava ravimiga on teatatud andmete põhjal täheldatud samasuguseid leide ning loote vääringute lisandumist annusega 100 µg/kg/ ööpäevas, mis on emasloomale toksiline annus ning vastab süsteemsele saadavusele, mis ületab kliiniliste annustega, 5 µg/kg/ ööpäevas, ravitud patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 50...90 korda. Kõrvaltoimeid mitte põhjustav tase embrüo- ja lootetoksilisuse seisukohalt oli 10 µg/kg/ ööpäevas, mis vastab kliiniliste annustega ravitavatel patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 3...5 korda ületavale süsteemsele saadavusele.

Tiinutel rottidel ei täheldatud toksilisust emasloomale ja lootele annustega kuni 575 µg/kg/ööpäevas. Filgrastiimi manustamisel rottidele perinataalses ja laktatsiooniperioodis täheldati järglastel välistunnuste väljakujunemise aeglustumist ja kasvu pidurdumist (> 20 µg/kg/ööpäevas) ja elulemuse määra vähest langust (100 µg/kg/ööpäevas).

Filgrastiim ei avaldanud toimet emaste ega isaste rottide fertiilsusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Jää-äädikhape  
Naatriumhüdroksiid  
Sorbitool (E420)  
Polüsorbaat 80  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ja

ei tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2° C...8° C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Juhuslik külmumine ei mõjuta Grastofil'i stabiilsust. Kui ravim jääb külmutamistemperatuurile kauemaks kui 24 tundi või kui seda on külmutatud rohkem kui üks kord, ei tohi Grastofil'i kasutada.

Kõlblikkusaja piires ja kuna tegemist on ambulatoorselt kasutatava ravimiga, võib patsient võtta Grastofil'i ühekordselt külmkapist välja kuni 15 päevaks ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 25 °C). Pärast seda perioodi ei tohi Grastofil'i enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi klaasist süstel koos süstli otsa püsivalt fikseeritud roostevabast terasest nõelaga, mille silindril on 1/40 trükitud märgistused 0,1 ml kuni 1 ml astmeskaala jaoks.. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummit (lateks, vt lõik 4.4). Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahust.

Pakendi suurused: karbid 1 või 5 süstliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Vajadusel võib Grastofil'i lahjendada 5% glükoosi süste-/infusioonilahuses. Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohi kunagi olla väiksem kui 0,2 MÜ (2 µg)/ml.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selget lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi. Ärge raputage.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MÜ (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MÜ (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Grastofil ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski tõttu on Grastofil'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

5% glükoosilahuses lahjendatud Grastofil sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

#### **Hävita**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holland  
Tel: +31 (0)71 565 77 77  
Faks: +31 (0)71 565 77 78

## **8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.10.2013  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiuded i vi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Grastofil 30 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis  
filgrastiim

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstal 0,5 ml lahusega sisaldab 30 MÜ (300 mikrogrammi) filgrastiimi (600 mikrogrammi/ml).

### 3. ABIAINED

Jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus

1 süstel (0,5 ml)

5 süstlit (0,5 ml)

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.  
Ärge raputage.  
Subkutaanne ja intravenoosne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Lahjendatud Grastofili infusioonilahus, mida on hoitud temperatuuril 2 °C...8 °C, tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul.

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.  
Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/13/877/001 1 süstel  
EU/1/13/877/002 5 süstlit

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Grastofil 30 MÜ/0,5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Grastofil 30 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis  
filgrastiim  
s.c./i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,5 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Grastofil 48 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis  
filgrastiim

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstal 0,5 ml lahusega sisaldab 48 MÜ (480 mikrogrammi) filgrastiimi (960 mikrogrammi/ml).

### 3. ABIAINED

Jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus

1 süstel (0,5 ml)

5 süstlit (0,5 ml)

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.  
Ärge raputage.  
Subkutaanne ja intravenoosne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.  
Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/13/877/003 1 süstel  
EU/1/13/877/004 5 süstlit

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Grastofil 48 MÜ/0,5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Grastofil 48 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis  
filgrastiim  
s.c./i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,5 ml

**6. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT: TEAVE KASUTAJALE

### Grastofil 30 MÜ/0,5 ml (0,6 mg/ml) süste-/infusioonilahus süstlis filgrastiim

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, või apteekriga või meditsiiniõe.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehes antakse ülevaade

1. Mis ravim on Grastofil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Grastofil'i kasutamist
3. Kuidas Grastofil'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Grastofil'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Grastofil ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Grastofil

Grastofil sisaldab toimeainena filgrastiimi. Filgrastiim on vere valgeliblede kasvufaktor (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) ja kuulub ravimite hulka, mida nimetatakse tsütokiinideks. Kasvufaktorid on organismis loomulikult toodetavad valgud, aga neid saab valmistada ka biotehnoloogia abil raviotstarbeliseks kasutamiseks. Grastofil stimuleerib luuüdi tootma rohkem vere valgeliblesid.

Erinevatel põhjustel võib tekkida vere valgeliblede arvu langus (neutropeenia), mis vähendab teie organismi vastupanuvõimet nakkushaigustele (infektsioonidele). Filgrastiim stimuleerib luuüdi (kude, kus toodetakse uusi vererakke) tootma rohkem vere valgeliblesid, mis aitavad võidelda infektsiooni vastu.

##### Milleks Grastofil'i kasutatakse

Arst on määranud teile Grastofil'i, mida kasutatakse neutropeenia (seisund, kus teie organism toodab liiga vähe neutrofiile) raviks. Neutropeenia võib olla krooniline seisund, kus teie organism ei tooda piisavalt neutrofiile või seisund, mis on tingitud vähiravimitest. Mõnel juhul võib teie organism toota piisavalt neutrofiile, kuid teie arst võib soovida osana teie vähiravist suurendada teatavate vererakkude (CD34-rakud) hulka ning neid koguda. Rakkude kogumiseks kasutatakse afereesiks kutsutatavat protseduuri. Need kogutud vererakud viiakse keemiaravipreparaatide suurte annuste manustamise järgselt uuesti teie organismi, kuna nii normaliseerub teie vere seisund kiiremini. Arst ütleb teile, miks teid ravitakse Grastofil'iga.

Grastofil'i kasutatakse:

- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast keemiaravi, et vältida infektsiooni teket;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast luuüdi siirdamist, et vältida infektsiooni teket;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks raske kroonilise neutropeenia korral, et vältida infektsioonide teket;
- kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel infektsiooniriski vähendamiseks;

- enne suureannuselise keemiaravi tüvirakkude tootmise suurendamiseks luuüdis. Tüvirakud kogutakse ja siirdatakse teile tagasi pärast ravi lõppu. Need võetakse kas sobivalt doonorilt või teilt endalt. Tüvirakud lähevad tagasi luuüdisse ja toodavad uusi vererakke.

## 2. Mida on vaja teada enne Grastofil'i kasutamist

### Ärge kasutage Grastofil'i

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Grastofil'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne ravi alustamist teavitage oma arsti, **kui teil on:**

- osteoporoos (luuhaigus);
- sirprakuline aneemia, sest filgrastiim võib põhjustada sirprakulist kriisi.

Teatage oma arstile kohe ravi ajal Grastofiliga, kui

- ootamatult tekivad allergia nähud, nagu nahalööve, -sügelus või nõgestõbi, turse näol, huultel, keelel või teistel kehaosadel, hingeldus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni ilmingud (ülitundlikkus);
  - täheldate näo või pahklude turset, verd uriinis või kui uriin värvub pruuniks või kui märkate, et urineerite harvem kui tavaliselt (glomerulonefriit);
  - te tunnete valu vasakul ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või vasakus õlas (need võivad olla põrna suurenemise (splenomegalia) sümptomid või võimaliku põrnarebendi sümptomid);
- te täheldate tavatut veritsemist või verevalumite tekkimist (need võivad olla vere trombotsüütide hulga vähenemise (trombotsütopeenia) sümptomid koos vere hüübimisvõime vähenemisega.

Vähipatsientidel ja tervetel doonoritel on harva teatatud aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletikust. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

### Ravivastuse puudumine filgrastiimile

Kui teil kaob ravivastus filgrastiimile või ravivastus ei ole püsiv, uurib arst selle põhjuseid, k.a seda, kas teil võivad olla tekkinud antikehad, mis neutraliseerivad filgrastiimi toime.

Arst võib soovida teid hoolikalt jälgida, vt pakendi infolehe lõik 4.

Kui te olete raske kroonilise neutropeeniaga patsient, võib teil olla verevähi (leukeemia, müelodüsplastiline sündroom (MDS)) tekkimise oht. Te peate oma arsti teavitama teie verevähkide tekkimise ohtudest ja rääkima vereanalüüsides, mida tuleb teha. Kui teil tekib verevähk või on selle tekkimise tõenäosus, ei tohi te Grastofili kasutada, v.a juhul, kui arst on selle määranud.

Kui te olete tüvirakkude doonor, peate te olema vanusevahemikus 16 kuni 60 aastat.

### Olge eriti ettevaatlik teiste ravimitega, mis stimuleerivad vere valgeliblesid

Grastofil on üks ravimitest, mis stimuleerivad vere valgeliblede tootmist. Teie arst peab alati üles märkima täpselt selle ravimi, mida te kasutate.

### Muud ravimid ja Grastofil

Grastofili ei tohi manustada 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoteraapiat.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Grastofil'i ei ole rasedatel ega imetavatel naistel uuritud.

On oluline teavitada oma arsti, kui te

- olete rase või imetate,
- arvate end olevat rase või
- kavatsete rasestuda.

Palun teavitage oma arsti, kui te rasestute ravi ajal Grastofil'iga.

Kui te kasutate Grastofil'i, peate imetamise lõpetama, kui arst ei ole määranud teisiti.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Grastofil võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. See ravim võib põhjustada pearinglust. Pärast Grastofil'i saamist on soovitatav oodata ja vaadata, kuidas te end tunnete, enne kui hakkate autot juhtima või masinatega töötama.

### **Grastofil sisaldab sorbitooli**

Grastofil sisaldab 50 mg sorbitooli ühes milliliitris.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

### **Grastofil sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **Grastofil'i süstel sisaldab kuiva naturaalsel kummi**

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada allergilist reaktsiooni.

## **3. Kuidas Grastofil'i kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Grastofil'i tavaannus sõltub teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst ütleb teile, kui palju Grastofil'i peate kasutama.

### **Annus**

Grastofil ja keemiaraviga seotud neutropeenia (teatud tüüpi vere valgeliblede väike arv)

Tavaline annus on 0,5 miljonit ühikut (5 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas.

Näiteks, kui te kaalute 60 kilogrammi, on teie ööpäevane annus 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi). Teie ravi Grastofiliga kestab tavaliselt ligikaudu 14 päeva. Teatud haiguste puhul võib siiski osutada vajalikuks pikemaajaline ravi kestusega kuni ligikaudu üks kuu.

Grastofil ja luuüdi siirdamine

Tavaline algannus on 1 miljon ühikut (10 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas infusioonina. Näiteks kui te kaalute 60 kg on teie ööpäevane annus 60 miljonit ühikut (600 mikrogrammi). Üldjuhul saate oma esimese annuse Grastofili, kui keemiaravist on möödunud vähemalt 24 tundi ja luuüdi siirdamisest vähemalt 24 tundi. Arst teeb teile seejärel vereanalüüsi, et näha, kui hästi ravi mõjub ja kui kaua see peaks kestma.

#### Grastofil ja raske krooniline neutropeenia (teatud tüüpi vere valgeliblede väike arv)

Tavaline algannus on 0,5 miljonit ühikut (5 mikrogrammi) ja 1,2 miljonit ühikut (12 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas ühekordse või jagatud annustena. Arst teeb teile seejärel vereanalüüsi, et näha, kui hästi teie ravi Grastofil'iga mõjub ja leida annus, mis on teie jaoks parim. Pikaajaline ravi Grastofil'iga on vajalik neutropeenia vähendamiseks.

#### Grastofil ja neutropeenia (teatud tüüpi vere valgeliblede väike arv) HIV-infektsiooniga patsientidel

Tavaline algannus on 0,1 miljonit ühikut (1 mikrogrammi) ja 0,4 miljonit ühikut (4 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Arst võib teha teile regulaarselt vereanalüüsi, et näha, kui hästi Grastofil'iga ravi toimib. Kui valgete vereliblede arv veres on normaliseerunud, võib olla võimalik muuta annuse sagedust harvemaks kui üks kord päevas. Pikaajaline ravi Grastofil'iga võib osutada vajalikuks normaalse valgevereliblede arvu säilitamiseks veres.

#### Grastofil ja perifeerse vere tüvirakkude siirdamine (verest kogutud tüvirakkude kasutamine luuüdi siirdamisel)

Kui te annate tüvirakke iseenda jaoks, on tavaline annus 0,5 miljonit ühikut (5 mikrogrammi) kuni 1 miljon ühikut (10 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Grastofil'iga kestab kuni 2 nädalat. Arst teeb teile vereanalüüsi, et määrata kindlaks parim aeg tüvirakkude kogumiseks. Kui olete tüviraku doonoriks kellelegi teisele, on tavaline annus 1 miljon ühikut (10 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Grastofil'iga kestab 4...5 päeva. Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüsi, et määrata parim aeg tüvirakkude kogumiseks.

#### **Kuidas Grastofil'i manustatakse**

Grastofil'i manustatakse tavaliselt igapäevase süstena nahaalusesse koesse (subkutaanne süste). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase veenisüstena (intravenoosne süste).

Kui te saate seda ravimit nahaaluste süstetena, võib teie arst soovitada, et te õpiksite ise süstimise. Arst või meditsiiniõde õpetavad teile, kuidas seda teha (vt info allpool „Grastofil'i süstimise juhend“). Ärge püüdke ravimit ise manustada, ilma koolitust läbimata. Mõningane teave, mida vajate, on toodud infolehe lõpus, kuid teie haiguse õige ravi vajab tihedat koostööd oma arstiga.

#### **Kui kaua peab Grastofil'i kasutama?**

Te peate kasutama Grastofil'i, kuni teie vere valgeliblede arv on normaliseerunud. Vere valgeliblede arvu jälgimiseks tehakse regulaarselt vereproove. Arst määrab Grastofil'i ravi kestuse.

#### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Grastofil'i kasutatakse lastel ja noorukitel, kes saavad keemiaravi või kelle vere valgeliblede arv on väga väike (neutropeenia). Annustamine keemiaravi saavatel lastel ja noorukitel on samasugune kui täiskasvanutel.

#### **Grastofil'i süstimise juhend**

See osa sisaldab teavet, kuidas Grastofil'i endale süstida.

**Tähtis:** ärge püüdke ennast ise süstida, kui te pole saanud koolitust arstilt või õelt.

Grastofil süstitakse nahaalusesse koesse. Seda tuntakse subkutaansesüstina.

### Varustus, mida vajate

Iseendale nahaaluse süsti tegemiseks vajate:

- Grastofil'i uut eeltäidetud süstlit ja
- alkoholiga puhastuslappe või midagi samaväärset.

### Mida ma peaksin tegema enne Grastofil'i nahaalust süsti?

1. Võtke süstal külmapapist välja. Jätke süstal toatemperatuurile (15 °C...25 °C) ligikaudu 30 minutiks või hoidke eeltäidetud süstalt õrnalt oma käes mõni minut. See teeb süstimise mugavamaks. Ärge soojendage Grastofil'i muul viisil (näiteks ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees).
2. Ärge raputage süstlit.
3. Ärge eemaldage nõela katet enne, kui olete valmis süstima.
4. Peske hoolikalt käsi.
5. Leidke mugav, hästivalgustatud puhas pind ja seadke kõik vajalik käeulatusse.

### Kuidas ma valmistun Grastofil'i süstimiseks?

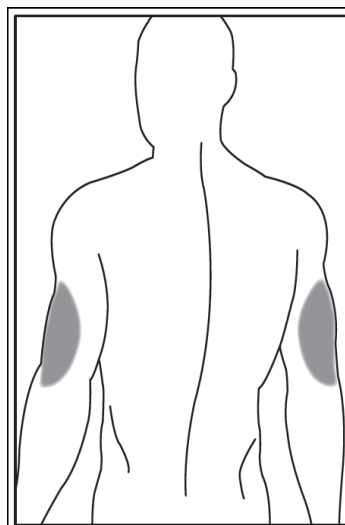
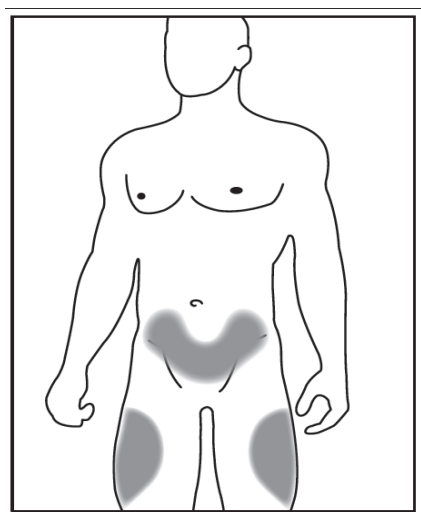
Enne Grastofil'i süstimist peate tegema järgmist:

1. Vältimaks nõela kõverdumist, tõmmake nõelalt kate ilma seda keeramata.
2. Ärge puudutage nõela ega suruge kolbi.
3. Te võite märgata väikest õhumulli süstlis. Teil ei ole vaja eemaldada süstlist õhku enne süstimist. Lahuse süstimine koos õhumulliga on ohutu.
4. Grastofili süstla silindril on skaala. Hoidke süstalt käes, nõel ülespoole suunatud. Suruge kolb aeglaselt numbrini (antud milliliitrites), mis vastab arsti määratud Grastofili annusele.
5. Nüüd võite kasutada süstlit.

### Kuhu ma peaksin süstima?

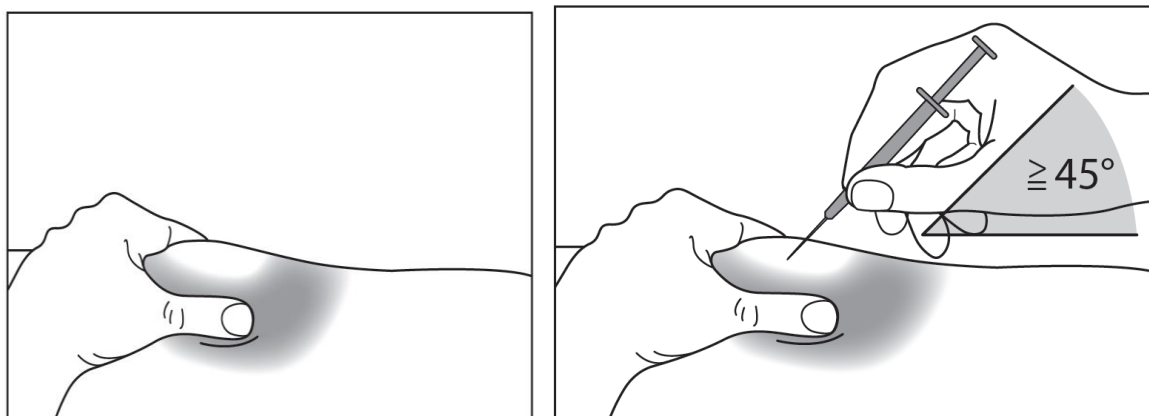
Parimad kohad süstimiseks on reie ülaosad ja kõht. Kui keegi teid süstib, saab kasutada ka õlavart.

Võite muuta süstekohta, kui te märkate, et ala on punane või valus.



## Kuidas süstida?

1. Desinfitseerige nahk alkoholiga niisutatud puhastuslapiga ja võtke nahk põidla ja nimetissõrme vahele (ärge pigistage).
2. Torgake nõel täielikult naha sisse, nagu on näidanud õde või arst.
3. Tõmmake kolbi veidi üles, et kontrollida, et te pole veresoonde torganud. Kui näed süstlas verd, tõmmake nõel välja ja torgake see teise kohta.
4. Suruge kolbi aeglaselt ja ühtlaselt, hoides nahka kogu aeg sõrmede vahel, kuni süstal on tühi.
5. Eemaldage nõel ja laske nahk lahti. Ärge pange kasutatud nõelale uuesti katet peale, kuna te võite end kogemata nõelaga torgata.
6. Kui märkate verd võite selle kergelt vatiga või pabertaskurätiga ära tupsutada. Ärge hõõruge süstekohta. Kui vaja, võite süstekohta katta plaastriga.
7. Kasutage iga süstalt ainult üheks süstiks. Ärge kasutage Grastofil'i, mis on jäänud süstlasse.



**Pidage meeles:** kui teil on mingeid probleeme, küsige nõu ja abi oma arstilt või õelt.

### Kui te kasutate Grastofil'i rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate rohkem Grastofil'i kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga niipea kui võimalik.

### Kui te unustate Grastofil'i kautada

Kui te unustasite süstida, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arstiga.

Ärge manustage kahekordset annust, et korvata unustatud süsti. Võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal peaks süstima järgmise annuse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi ajal **pöörduge viivitamatult oma arsti poole**, kui

- teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo paistetus (anafülaksia), nahalööve, sügelev lööve (nõgestõbi), näo, huulte, suu, keele või kõri paistetus (angioödeem) ja hingeldus (düspnoe);
- te kõhite või kui teil on palavik ja hingamisraskused (düspnoe), kuna see võib viidata ägedale respiratoorse distressi sündroomile (ARDS);
- teil tekib neerukahjustus (glomerulonefriit). Filgrastiimravi saavatel patsientidel on täheldatud neerukahjustust. Kui täheldate näo või pahklude turset, verd uriinis või kui uriin värvub

pruuniks või kui märkate, et urineerite harvem kui tavaliselt, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga;

- teil ilmneb ükskõik milline alltoodud kõrvaltoimetest või nende kombinatsioon:
  - paistetus või turse, mis võib olla seotud harvenenud urineerimisega; hingamisraskused; kõhu paistetus ja täiskõhutunne; üldine väsimustunne. Need sümptomid kujunevad tavaliselt välja väga kiiresti.

Need sümptomid võivad viidata seisundile, mida nimetatakse kapillaarläbilaske sündroomiks. See põhjustab vere läbiimbumist teie keha väikestest veresoontest ning nõuab kohest arstiabi;

- teil on mis tahes järgmiste sümptomite kombinatsioon:
  - palavik või värinad või väga tugev külmatunne, väga kiire südame löögisagedus, segasustunne või orientatsioonihäired, hingeldus, äärmiselt tugev valu või ebamugavustunne ja niiske või higine nahk.

Need võivad olla sepsiseks nimetatava seisundi (seda nimetatakse ka veremürgituseks) sümptomid. See on tõsine, kogu organismi hõlmav põletikureaktsioon, mis võib olla eluohtlik ja vajab kiiret meditsiinilist sekkumist;

- te tunnete valu vasakul ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või õlas, sest tegemist võib olla põrnaprobleemiga (teie põrna suurenemine (splenomegalia) või põrnarebend);
- teil ravitakse rasket kroonilist neutropeeniat ning teil ilmub uriini veri (hematuuria). Selle kõrvaltoime esinemisel või valgu tuvastamisel teie uriinis (proteinuuria) võib teie arst regulaarselt uriinianalüüsi teha.

Grastofil'i kasutamisel esineb sageli valu lihastes või luudes (lihas-skeleti valu), mida saab leevendada tavaliste valuvaigistitega (analgeetikumid). Patsientidel, kellel teostatakse tüvirakkude või luuüdi siirdamist, võib esineda transplantaat-peremehe-vastu haigust (GvHD) – doonori rakud reageerivad transplantaati saava patsiendi rakkude vastu; haigusnähtude ja sümptomite hulka kuuluvad muuhulgas lööve peopesadel või jalataldadel ning haavandid suus, soolestikus, maksas, nahal või silmades, kopsudes, tupes ja liigestes.

Tervetel tüvirakkude doonoritel võib esineda vere valgeliblede hulga suurenemist (leukotsütoos) ning trombotsüütide arvu vähenemist, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeenia). Teie arst jälgib neid toimeid.

#### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- trombotsüütide arvu vähenemine, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeenia)
- vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia)
- peavalu
- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- ebataoline juuste väljalangemine (alopeetsia)
- väsimus
- seedetrakti limaskestast (ulatub suust pärakuni) valulikkus ja paistetus (limaskestast põletik)
- palavik (püreksia).

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- bronhide põletik (bronhiit)
- ülemiste hingamisteede põletik
- kuseteede infektsioon
- söögiisu vähenemine
- unehäired (unetus)
- pearinglus
- nõrgenenud tundlikkus, eriti nahal (hüpesteesia)
- käe- ja jalalabade tuimus või surisemine (paresteesia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- köha



- verikõha (hemoptüüs)
- valu suus ja kurgus (orofarüingealne valu)
- ninaverejooksud (epistaksis)
- kõhukinnisus
- suuvalu
- maksa suurenemine (hepatomegalia)
- lööve
- nahapunetus (erüteem)
- lihasespasmid
- valulik urineerimine (düsuuria)
- valu rinnas
- valu
- üldine nõrkus (asteenia)
- üldine halb enesetunne (haigus)
- käe- ja jalalabade turse (perifeerne ödeem)
- teatud ensüümide sisalduse suurenemine veres
- muutused verepildis
- vereülekande järgne reaktsioon.

#### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- vere valgeliblede hulga suurenemine (leukotsütoos)
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- siirdatud luuüdi äratõuge (transplantaat-peremees-vastu haigus)
- vere suur kusi happesaldus, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia) (kusi happesalduse suurenemine veres)
- maksakahjustus, mida põhjustab maksa väikeste veresoonte blokeerumine (oklusivne veenihaiigus)
- kopsud ei tööta nagu vaja, põhjustades hingetust (hingamispuudulikkus)
- turse ja/või vedelik kopsus (pulmonaalne ödeem)
- põletik kopsudes (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- kõrvalekalded kopsu röntgenülevõttel (kopsuinfiltatsioon)
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia)
- puudulik hapniku imendumine kopsudes (hüpoksia)
- mühklilik nahalööve (makulopapuloosne lööve)
- haigus, mis muudab luud hõredamaks ning seega nõrgemaks, hapramaks ning kergesti murduvaks (osteoporoos)
- süstekoha reaktsioon.

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed** (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- äge valu luudes, rindkeres, kõhus või liigestes (sirprakuline aneemia koos kriisiga)
- äkiline eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- liigeste valulikkus ja paistetus, mis sarnaneb podagrale (pseudopodagra)
- muutused selles, kuidas keha reguleerib vedeliku tasakaalu, mille tagajärjel võib tekkida paistetus (vedelikumahu häired)
- naha veresoonte põletik (naha vaskuliit)
- ploomivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud haavandid jäsemetel, näol ja kaelal, millega kaasneb palavik (Sweeti sündroom)
- reumatoidartriidi süvenemine
- ebatavalised muutused uriinis
- luutiheduse vähenemine
- aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletik; vt lõik 2.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Grastofil'i säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstlil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel karbis, valguse eest kaitstult.

Grastofil'i tohib külmkapist välja võtta ja jätta toatemperatuurile ühekordselt kuni 15 päevaks (temperatuuril kuni 25 °C), mis lõpeb kõlblikkusaaja lõppemise tähtajaga. Kui Grastofil on üks kord juba olnud toatemperatuuril, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Ühtegi Grastofil'i süstalt, mis on külmkapist olnud väljas kauem kui 15 päeva, ei tohi kasutada ja need tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ärge kasutage Grastofil kui te märkate hägususust või on nähtav värvimuutus või osakesi selles.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Grastofil sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Üks ml lahust sisaldab 60 miljonit ühikut (MÜ) (vastab 600 mikrogrammile [ $\mu\text{g}$ ] filgrastiimi. Üks süstel sisaldab 30 MÜ (300  $\mu\text{g}$ ) filgrastiimi 0,5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Vt lõik 2, „Mida on vaja teada enne Grastofil'i kasutamist“.

### Kuidas Grastofil välja näeb ja pakendi sisu

Grastofil on selge värvitu süste-/infusioonilahus. See on saadaval süstlis, süstli silindril on 1/40 trükitud märgised 0,1 ml kuni 1,0 ml ning on fikseeritud nõel. Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahust.

Grastofil on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 ja 5 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holland  
Tel: +31 (0)71 565 77 77  
Faks: +31 (0)71 565 77 78

## **Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **België/Belgique/Belgien**

Eurogenerics SA/NV  
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

### **България**

STADA Arzneimittel AG  
Тел.: +49/6101.603.0

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf:+45/44.85.99.99

### **Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel. +49/6101.603.0

### **Eesti**

STADA Arzneimittel AG  
Tel:+49/61016030

### **Ελλάδα**

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

### **Lietuva**

STADA Arzneimittel AG  
Tel +49/6101.603.0

### **Luxembourg/Luxemburg**

Eurogenerics SA/NV  
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

### **Magyarország**

STADA Arzneimittel AG  
Tel.: +49/6101.603.0

### **Malta**

PharmaMt Ltd.  
Telephone +356/21337008

### **Nederland**

Centrafarm BV  
Tel: +31/7650.81.000

### **Norge**

STADA Arzneimittel AG  
Tlf:+49/6101.603.0

### **Österreich**

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

### **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.

Sími:+49/6101.603.0

Tel: +421/2-5262.1933

**Italia**

CRINOS S.p.A.

Tel: +39/02-89.421721

**Suomi**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358/207.416.888

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG

Τηλ:+49/6101.603.0

**Sverige**

STADA Nordic ApS

Tel:+45/44.85.99.99

**Latvija**

STADA Arzneimittel AG

Tel:+49/6101.603.0

**United Kingdom**

Thornton & Ross Ltd.

Tel:+44/1484-842.217

**Infoleht on viimati kooskõlastatud: KK/AAAA**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:**

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ravimi nimi ja partii number selgelt üles märkida.

Vajadusel võib Grastofil'i lahjendada 5% glükoosilahusega. Lahjendamine lõpliku kontsentratsioonini alla 0,2 miljonit ühikut (2 mikrogrammi) ml ei ole ühelgi juhul soovitatav.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selgeid, ilma osakesteta lahuseid.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 miljonit ühikut (15 mikrogrammi) ml kohta, tuleks lahusele lisada inimese seerumi albumiini (HSA) lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust. Kui ravimit lahjendada 5% glükoosilahusega, sobib Grastofil klaasi ning mitmesuguste plastimaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen) ja polüpropüleeniga.

## PAKENDI INFOLEHT: TEAVE KASUTAJALE

### Grastofil 48 MÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis filgrastiim

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, või apteekriga või meditsiiniõe.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehes antakse ülevaade

1. Mis ravim on Grastofil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Grastofil'i kasutamist
3. Kuidas Grastofil'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Grastofil'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Grastofil ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Grastofil

Grastofil sisaldab toimeainena filgrastiimi. Filgrastiim on vere valgeliblede kasvufaktor (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) ja kuulub ravimite hulka, mida nimetatakse tsütokiinideks. Kasvufaktorid on organismis loomulikult toodetavad valgud, aga neid saab valmistada ka biotehnoloogia abil raviotstarbeliseks kasutamiseks. Grastofil stimuleerib luuüdi tootma rohkem verevalgeliblesid.

Erinevatel põhjustel võib tekkida verevalgeliblede arvu langus (neutropeenia), mis vähendab teie organismi vastupanuvõimet nakkushaigustele (infektsioonidele). Filgrastiim stimuleerib luuüdi (kude, kus toodetakse uusi vererakke) tootma rohkem vere valgeliblesid, mis aitavad võidelda infektsiooni vastu.

##### Milleks Grastofil'i kasutatakse

Arst on määranud teile Grastofil'i, mida kasutatakse neutropeenia (seisund, kus teie organism toodab liiga vähe neutrofiile) raviks. Neutropeenia võib olla krooniline seisund, kus teie organism ei tooda piisavalt neutrofiile või seisund, mis on tingitud vähiravimitest. Mõnel juhul võib teie organism toota piisavalt neutrofiile, kuid teie arst võib soovida osana teie vähiravist suurendada teatavate vererakkude (CD34-rakud) hulka ning neid koguda. Rakkude kogumiseks kasutatakse afereesiks kutsutatavat protseduuri. Need kogutud vererakud viiakse keemiaravipreparaatide suurte annuste manustamise järgselt uuesti teie organismi, kuna nii normaliseerub teie vere seisund kiiremini. Arst ütleb teile, miks teid ravitakse Grastofil'iga.

Grastofil'i kasutatakse:

- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast keemiaravi, et vältida infektsiooni teket;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast luuüdi siirdamist, et vältida infektsiooni teket;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks raske kroonilise neutropeenia korral, et vältida infektsioonide teket;
- kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel infektsiooniriski vähendamiseks;

- enne suureannuselise keemiaravi tüvirakkude tootmise suurendamiseks luuüdis. Tüvirakud kogutakse ja siirdatakse teile tagasi pärast ravi lõppu. Need võetakse kas sobivalt doonorilt või teilt endalt. Tüvirakud lähevad tagasi luuüdisse ja toodavad uusi vererakke.

## 2. Mida on vaja teada enne Grastofil'i kasutamist

### Ärge kasutage Grastofil'i

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Grastofil'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne ravi alustamist teavitage oma arsti, **kui teil on:**

- osteoporoos (luuhaigus);
- sirprakuline aneemia, sest filgrastiim võib põhjustada sirprakulist kriisi.

Teatage oma arstile kohe ravi ajal Grastofiliga, kui

- ootamatult tekivad allergia nähud, nagu nahalööve, -sügelus või nõgestõbi, turse näol, huultel, keelel või teistel kehaosadel, hingeldus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni ilmingud (ülitundlikkus);
- täheldate näo või pahklude turset, verd uriinis või kui uriin värvub pruuniks või kui märkate, et urineerite harvem kui tavaliselt (glomerulonefriit);
- te tunnete valu vasakul ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või vasakus õlas (need võivad olla põrna suurenemise (splenomegalia) sümptomid või võimaliku põrnarebendi sümptomid);
- te täheldate tavatut veritsemist või verevalumite tekkimist (need võivad olla vere trombotsüütide hulga vähenemise (trombotsütopeenia) sümptomid koos vere hüübimisvõime vähenemisega).

Vähipatsientidel ja tervetel doonoritel on harva teatatud aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletikust. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

### Ravivastuse puudumine filgrastiimile

Kui teil kaob ravivastus filgrastiimile või ravivastus ei ole püsiv, uurib arst selle põhjuseid, k.a seda, kas teil võivad olla tekkinud antikehad, mis neutraliseerivad filgrastiimi toime.

Arst võib soovida teid hoolikalt jälgida, vt pakendi infolehe lõik 4.

Kui te olete raske kroonilise neutropeeniaga patsient, võib teil olla verevähi (leukeemia, müelodüsplastiline sündroom (MDS)) tekkimise oht. Te peate oma arsti teavitama verevähkide tekkimise ohtudest ja rääkima analüüsides, mida tuleb teha. Kui teil tekib verevähk või on selle tekkimise tõenäosus, ei tohi te Grastofili kasutada, v.a juhul, kui arst on selle määranud.

Kui te olete tüvirakkude doonor, peate te olema vanusevahemikus 16 kuni 60 aastat.

### Olge eriti ettevaatlik teiste ravimitega, mis stimuleerivad vere valgeliblesid

Grastofil on üks ravimitest, mis stimuleerivad vere valgeliblede tootmist. Teie arst peab alati üles märkima täpselt selle ravimi, mida te kasutate.

### Muud ravimid ja Grastofil

Grastofili ei tohi manustada 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoteraapiat.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Grastofil'i ei ole rasedatel ega imetavatel naistel uuritud.

On oluline teavitada oma arsti, kui te

- olete rase või imetate,
- arvate end olevat rase või
- kavatsete rasestuda.

Palun teavitage oma arsti, kui te rasestute ravi ajal Grastofil'iga.

Kui te kasutate Grastofil'i, peate imetamise lõpetama, kui arst ei ole määranud teisiti.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Grastofil võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. See ravim võib põhjustada pearinglust. Pärast Grastofil'i saamist on soovitatav oodata ja vaadata, kuidas te end tunnete, enne kui hakkate autot juhtima või masinatega töötama.

### **Grastofil sisaldab sorbitooli**

Grastofil sisaldab 50 mg sorbitooli ühes milliliitris.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

### **Grastofil sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **Grastofil'i süstel sisaldab kuiva naturaalsel kummi**

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada allergilist reaktsiooni.

## **3. Kuidas Grastofil'i kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Grastofil'i tavaannus sõltub teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst ütleb teile, kui palju Grastofil'i peate kasutama.

### **Annus**

Grastofil ja keemiaraviga seotud neutropeenia (teatud tüüpi vere valgeliblede väike arv)

Tavaline annus on 0,5 miljonit ühikut (5 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas.

Näiteks, kui te kaalute 60 kilogrammi, on teie ööpäevane annus 30 miljonit ühikut

(300 mikrogrammi). Teie ravi Grastofiliga kestab tavaliselt ligikaudu 14 päeva. Teatud haiguste puhul

võib siiski osutada vajalikuks pikemaajaline ravi kestusega kuni ligikaudu üks kuu.

Grastofil ja luuüdi siirdamine

Tavaline algannus on 1 miljon ühikut (10 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas infusioonina. Näiteks kui te kaalute 60 kg on teie ööpäevane annus 60 miljonit ühikut (600 mikrogrammi). Üldjuhul saate oma esimese annuse Grastofili, kui keemiaravist on möödunud vähemalt 24 tundi, ja luuüdi siirdamisest vähemalt 24 tundi. Arst teeb teile seejärel vereanalüüsi, et näha, kui hästi ravi mõjub ja kui kaua see peaks kestma.

#### Grastofil ja raske krooniline neutropeenia (teatud tüüpi vere valgeliblede väike arv)

Tavaline algannus on 0,5 miljonit ühikut (5 mikrogrammi) ja 1,2 miljonit ühikut (12 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas ühekordse või jagatud annustena. Arst teeb teile seejärel vereanalüüsi, et näha, kui hästi teie ravi Grastofil'iga mõjub ja leida annus, mis on teie jaoks parim. Pikaajaline ravi Grastofil'iga on vajalik neutropeenia vähendamiseks.

#### Grastofil ja neutropeenia (teatud tüüpi vere valgeliblede väike arv) HIV-infektsiooniga patsientidel

Tavaline algannus on 0,1 miljonit ühikut (1 mikrogrammi) ja 0,4 miljonit ühikut (4 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Arst võib teha teile regulaarselt vereanalüüsi, et näha, kui hästi Grastofil'iga ravi toimib. Kui valgete vereliblede arv veres on normaliseerunud, võib olla võimalik muuta annuse sagedust harvemaks kui üks kord päevas. Pikaajaline ravi Grastofil'iga võib osutada vajalikuks normaalse valgevereliblede arvu säilitamiseks veres.

#### Grastofil ja perifeerse vere tüvirakkude siirdamine (verest kogutud tüvirakkude kasutamine luuüdi siirdamisel)

Kui te annate tüvirakke iseenda jaoks, on tavaline annus 0,5 miljonit ühikut (5 mikrogrammi) kuni 1 miljon ühikut (10 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Grastofil'iga kestab kuni 2 nädalat. Arst teeb teile vereanalüüsi, et määrata kindlaks parim aeg tüvirakkude kogumiseks.

Kui olete tüviraku doonoriks kellelegi teisele, on tavaline annus on 1 miljon ühikut (10 mikrogrammi) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Grastofil'iga kestab 4...5 päeva. Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüsi, et määrata parim aeg tüvirakkude kogumiseks.

#### **Kuidas Grastofil'i manustatakse**

Grastofil'i manustatakse tavaliselt igapäevase süstena nahaalusesse koesse (subkutaanne süste). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase veenisüstena (intravenoosne süste).

Kui te saate seda ravimit nahaaluste süstetena, võib teie arst soovitada, et te õpiksite ise süstima. Arst või meditsiiniõde õpetavad teile, kuidas seda teha (vt info allpool „Grastofil'i süstimise juhend“). Ärge püüdke ravimit ise manustada, ilma koolitust läbimata. Mõningane teave, mida vajate, on toodud infolehe lõpus, kuid teie haiguse õige ravi vajab tihedat koostööd oma arstiga.

#### **Kui kaua peab Grastofil'i kasutama?**

Te peate kasutama Grastofil'i, kuni teie vere valgeliblede arv on normaliseerunud. Vere valgeliblede arvu jälgimiseks tehakse regulaarselt vereproove. Arst määrab Grastofil'i ravi kestuse.

#### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Grastofil'i kasutatakse lastel ja noorukitel, kes saavad keemiaravi või kelle vere valgeliblede arv on väga väike (neutropeenia). Annustamine keemiaravi saavatel lastel ja noorukitel on samasugune kui täiskasvanutel.

#### **Grastofil'i süstimise juhend**

See osa sisaldab teavet, kuidas Grastofil'i endale süstida.



**Tähtis:** ärge püüdke ennast ise süstida, kui te pole saanud koolitust arstilt või õelt.

Grastofil süstitakse naha-alusesse koesse. Seda tuntakse subkutaanse süstina.

### Varustus, mida vajate

Iseendale nahaaluse süsti tegemiseks vajate:

- Grastofil'i uut eeltäidetud süstlit ja
- alkoholiga puhastuslappe või midagi samaväärset.

### Mida ma peaksin tegema enne Grastofil'i nahaalust süsti?

1. Võtke süstal külmkapist välja. Jätke süstal toatemperatuurile (15 °C...25 °C) ligikaudu 30 minutiks või hoidke eeltäidetud süstalt õrnalt oma käes mõni minut. See teeb süstimise mugavamaks. Ärge soojendage Grastofil'i muul viisil (näiteks ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees).
2. Ärge raputage süstalt.
3. Ärge eemaldage nõela katet enne, kui olete valmis süstima.
4. Peske hoolikalt käsi.
5. Leidke mugav, hästivalgustatud puhas pind ja seadke kõik vajalik käeulatusse.

### Kuidas ma valmistun Grastofil'i süstimiseks?

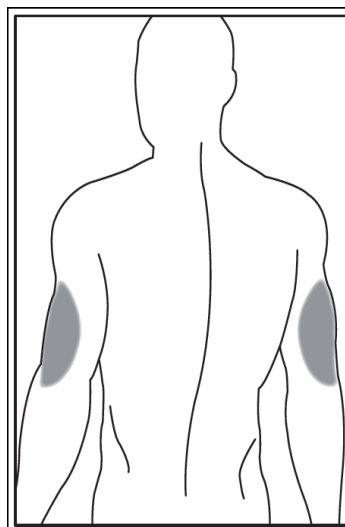
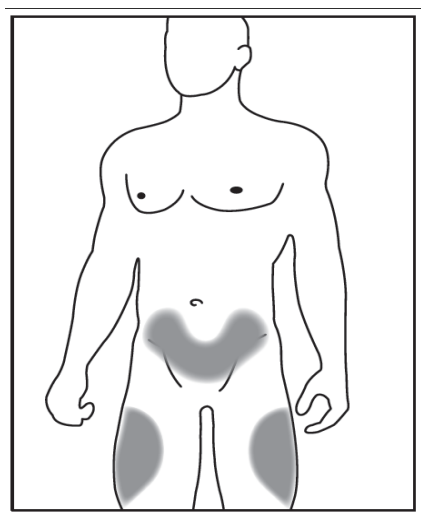
Enne Grastofil'i süstimist peate tegema järgmist:

1. Vältimaks nõela kõverdumist, tõmmake nõelalt kate ilma seda keeramata.
2. Ärge puudutage nõela ega suruge kolbi.
3. Te võite märgata väikest õhumulli süstlis. Teil ei ole vaja eemaldada õhku enne süstlist õhku enne süstimist. Lahuse süstimine koos õhumulliga on ohutu.
4. Grastofili süstla silindril on skaala. Hoidke süstalt käes, nõel ülespoole suunatud. Suruge kolb aeglaselt numbrini (antud milliliitrites), mis vastab arsti määratud Grastofili annusele.
5. Nüüd saab kasutada süstalt.

### Kuhu ma peaksin süstima?

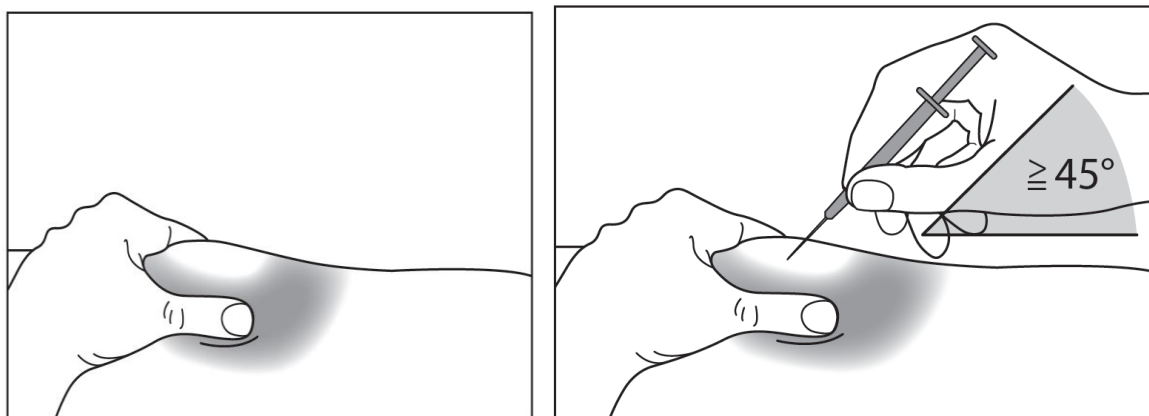
Parimad kohad süstimiseks on reie ülaosad ja kõht. Kui keegi teid süstib, saab kasutada ka õlavart.

Võite muuta süstekohta kui te märkate, et ala on punane või valus.



## Kuidas süstida?

1. Desinfitseerige nahk alkoholiga niisutatud puhastuslapiga ja võtke nahka pöidla ja nimetissõrme vahele (ärge pigistage).
2. Torgake nõel täielikult naha sisse, nagu on näidanud õde või arst.
3. Tõmmake kolbi veidi üles, et kontrollida, et te pole veresoon torganud. Kui näed süstlas verd, tõmmake nõel välja ja torgake see teise kohta.
4. Suruge kolbi aeglaselt ja ühtlaselt, hoides nahka kogu aeg sõrmede vahel, kuni süstal on tühi.
5. Eemaldage nõel ja laske nahk lahti. Ärge pange kasutatud nõelale uuesti katet peale, kuna te võite end kogemata nõelaga torgata.
6. Kui märkate verd võite selle kergelt vatiga või pabertaskurätiga ära tupsutada. Ärge hõõruge süstekohta. Kui vaja, võite süstekohta katta plaastriga.
7. Kasutage iga süstalt ainult üheks süstiks. Ärge kasutage Grastofil'i, mis on jäänud süstlasse.



**Pidage meeles:** kui teil on mingeid probleeme, küsige nõu ja abi oma arstilt või õelt.

### Kui te kasutate Grastofil'i rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate rohkem Grastofil'i kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga niipea kui võimalik.

### Kui te unustate Grastofil'i kautada

Kui te unustasite süstida, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arstiga.

Ärge manustage kahekordset annust, et korvata unustatud süsti. Võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal peaks süstima järgmise annuse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi ajal **pöörduge viivitamatult oma arsti poole**, kui

- teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo paistetus (anafülaksia), nahalööve, sügelev lööve (nõgestõbi), näo, huulte, suu, keele või kõri paistetus (angioödeem) ja hingeldus (düsnoe);
- te kõhite või kui teil on palavik ja hingamisraskused (düsnoe), kuna see võib viidata ägedale respiratoorse distressi sündroomile (ARDS);
- teil tekib neerukahjustus (glomerulonefriit). Filgrastiimravi saavatel patsientidel on täheldatud neerukahjustust. Kui täheldate näo või pahklude turset, verd uriinis või kui uriin värvub

pruuniks või kui märkate, et urineerite harvem kui tavaliselt, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga;

- teil ilmneb ükskõik milline alltoodud kõrvaltoimetest või nende kombinatsioon:
  - paistetus või turse, mis võib olla seotud harvenenud urineerimisega; hingamisraskused; kõhu paistetus ja täiskõhutunne; üldine väsimustunne. Need sümptomid kujunevad tavaliselt välja väga kiiresti.

Need sümptomid võivad viidata seisundile, mida nimetatakse kapillaarläbilaske sündroomiks. See põhjustab vere läbiimbumist teie keha väikestest veresoontest ning nõuab kohest arstiabi;

- teil on mis tahes järgmiste sümptomite kombinatsioon:
  - palavik või värinad või väga tugev külmatunne, väga kiire südame löögisagedus, segasustunne või orientatsioonihäired, hingeldus, äärmiselt tugev valu või ebamugavustunne ja niiske või higine nahk.

Need võivad olla sepsiseks nimetatava seisundi (seda nimetatakse ka veremürgituseks) sümptomid. See on tõsine, kogu organismi hõlmav põletikureaktsioon, mis võib olla eluohtlik ja vajab kiiret meditsiinilist sekkumist;

- te tunnete valu vasakul ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või õlas, sest tegemist võib olla põrnaprobleemiga (teie põrna suurenemine (splenomegalia) või põrnarebend);
- teil ravitakse rasket kroonilist neutropeeniat ning teil ilmub uriini veri (hematuuria). Selle kõrvaltoime esinemisel või valgu tuvastamisel teie uriinis (proteinuuria) võib teie arst regulaarselt uriinianalüüse teha.

Grastofil'i kasutamisel esineb sageli valu lihastes või luudes (lihas-skeleti valu), mida saab leevendada tavaliste valuvaigistitega (analgeetikumid). Patsientidel, kellel teostatakse tüvirakkude või luuüdi siirdamist, võib esineda transplantaat-peremehe-vastu haigust (GvHD) – doonori rakud reageerivad transplantaati saava patsiendi rakkude vastu; haigusnähtude ja sümptomite hulka kuuluvad muuhulgas lööve peopesadel või jalataldadel ning haavandid suus, soolestikus, maksas, nahal või silmades, kopsudes, tupes ja liigestes.

Tervetel tüvirakkude doonoritel võib esineda vere valgeliblede hulga suurenemist (leukotsütoos) ning trombotsüütide arvu vähenemist, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeenia). Teie arst jälgib neid toimeid.

#### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- trombotsüütide arvu vähenemine, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeenia)
- vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia)
- peavalu
- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- ebatavaline juuste väljalangemine (alopeetsia)
- väsimus
- seedetrakti limaskestast (ulatub suust pärakuni) valulikkus ja paistetus (limaskestast põletik)
- palavik (püreksia).

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- bronhide põletik (bronhiit)
- ülemiste hingamisteede põletik
- kuseteede infektsioon
- söögiisu vähenemine
- unehäired (unetus)
- pearinglus
- nõrgenenud tundlikkus, eriti nahal (hüpesteesia)
- käe- ja jalalabade tuimus või surisemine (paresteesia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- köha

- verikõha (hemoptüüs)
- valu suus ja kurgus (orofarüingealne valu)
- ninaverejooksud (epistaksis)
- kõhukinnisus
- suuvalu
- maksa suurenemine (hepatomegalia)
- lööve
- nahapunetus (erüteem)
- lihasespasmid
- valulik urineerimine (düsuuria)
- valu rinnas
- valu
- üldine nõrkus (asteenia)
- üldine halb enesetunne (haigus)
- käe- ja jalalabade turse (perifeerne ödeem)
- teatud ensüümide sisalduse suurenemine veres
- muutused verepildis
- vereülekande järgne reaktsioon.

#### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- vere valgeliblede hulga suurenemine (leukotsütoos)
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- siirdatud luuüdi äratõuge (transplantaat-peremees-vastu haigus)
- vere suur kusi happesaldus, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia) (kusi happesalduse suurenemine veres)
- maksakahjustus, mida põhjustab maksa väikeste veresoonte blokeerumine (oklusivne veenihaiigus)
- kopsud ei tööta nagu vaja, põhjustades hingetust (hingamispuudulikkus)
- turse ja/või vedelik kopsus (pulmonaalne ödeem)
- põletik kopsudes (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- kõrvalekalded kopsu röntgenülevõttel (kopsuinfiltatsioon)
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia)
- puudulik hapniku imendumine kopsudes (hüpoksia)
- mühklilik nahalööve (makulopapuloosne lööve)
- haigus, mis muudab luud hõredamaks ning seega nõrgemaks, hapramaks ning kergesti murduvaks (osteoporoos)
- süstekoha reaktsioon.

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed** (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- äge valu luudes, rindkeres, kõhus või liigestes (sirprakuline aneemia koos kriisiga)
- äkiline eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- liigeste valulikkus ja paistetus, mis sarnaneb podagrale (pseudopodagra)
- muutused selles, kuidas keha reguleerib vedeliku tasakaalu, mille tagajärjel võib tekkida paistetus (vedelikumahu häired)
- naha veresoonte põletik (naha vaskuliit)
- ploomivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud haavandid jäsemetel, näol ja kaelal, millega kaasneb palavik (Sweeti sündroom)
- reumatoidartriidi süvenemine
- ebatavalised muutused uriinis
- luutiheduse vähenemine
- aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletik; vt lõik 2.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Grastofil'i säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstlil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale. Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel karbis, valguse eest kaitstult.

Grastofil'i tohib külmkapist välja võtta ja jätta toatemperatuurile ühekordselt kuni 15 päevaks (temperatuuril kuni 25 °C), mis lõpeb kõlblikkusaaja lõppemise tähtajaga. Kui Grastofil on üks kord juba olnud toatemperatuuril, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Ühtegi Grastofil'i süstalt, mis on külmkapist olnud väljas kauem kui 15 päeva, ei tohi kasutada ja need tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ärge kasutage Grastofil kui te märkate hägususust või on nähtav värvimuutus või osakesi selles.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Grastofil sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Üks ml lahust sisaldab 60 miljonit ühikut (MÜ) (vastab 600 mikrogrammile [µg] filgrastiimi. Üks süstel sisaldab 48 MÜ (480 µg) filgrastiimi 0,5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Vt lõik 2, „Mida on vaja teada enne Grastofil'i kasutamist“.

### Kuidas Grastofil välja näeb ja pakendi sisu

Grastofil on selge värvitu süste-/ infusioonilahus. See on saadaval süstlis, süstli silindril on 1/40 trükitud märgised 0,1 ml kuni 1,0 ml ning on fikseeritud nõel. Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahust.

Grastofil on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 ja 5 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holland  
Tel: +31 (0)71 565 77 77  
Faks: +31 (0)71 565 77 78

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Eurogenerics SA/NV  
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

**България**

STADA Arzneimittel AG  
Тел.: +49/6101.603.0

**Česká republika**

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

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf:+45/44.85.99.99

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel. +49/6101.603.030.42.0

**Eesti**

STADA Arzneimittel AG  
Tel:+49/61016030

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

STADA Arzneimittel AG  
Tel +49/6101.603.0

**Luxembourg/Luxemburg**

Eurogenerics SA/NV  
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

**Magyarország**

STADA Arzneimittel AG  
Tel.: +49/6101.603.0

**Malta**

PharmaMt Ltd.  
Telephone +356/21337008

**Nederland**

Centrafarm BV  
Tel: +31/7650.81.000

**Norge**

STADA Arzneimittel AG  
Tlf:+49/6101.603.0

**Österreich**

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

**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

**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

**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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud: KK/AAAA**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

**Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:**

Biooloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ravimi nimi ja partii number selgelt üles märkida.

Vajadusel võib Grastofil'i lahjendada 5% glükoosilahusega. Lahjendamine lõpliku kontsentratsioonini alla 0,2 miljonit ühikut (2 mikrogrammi) ml ei ole ühelgi juhul soovitatav.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selgeid, ilma osakesteta lahuseid.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 miljonit ühikut (15 mikrogrammi) ml kohta, tuleks lahusele lisada inimese seerumi albumiini (HSA) lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahustisaldab filgrastiimi vähem kui 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Kui ravimit lahjendada 5% glükoosilahusega, sobib Grastofil klaasi ning mitmesuguste plastikmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen) ja polüpropüleeniga.