

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Grastofil 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat 60 millió egység (ME) filgrasztimot (megfelel 600 mikrogrammnak [μg]) tartalmaz milliliterenként.

Minden egyes 0,5 ml oldatot tartalmazó fecskendő 30 ME (300 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz (600 mikrogramm/ml).

Filgrasztim egy rekombináns metionil humán granulocytá-kolónia stimuláló faktor, melyet *Escherichia coli* (BL21) törzsben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok

Az oldat 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz milliliterenként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció/infúzió.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Grastofil a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallott malignus betegség (a krónikus myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél, valamint a neutropenia időtartamának csökkentésére javallott myeloablatív terápiában, majd ezt követően csontvelő-átültetésben részesülő betegeknél, akiknél vélhetően fokozott a hosszan tartó, súlyos neutropenia kockázata.

A Grastofil biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél.

A Grastofil a perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC) mobilizálására is javallott.

A Grastofil hosszú távú alkalmazása javallott a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére súlyos congenitalis, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő, $\leq 0,5 \times 10^9/l$ abszolút neutrofilszámmal (absolute neutrophil count – ANC) rendelkező gyermek vagy felnőtt betegeknél, akiknek a kórelőzményében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek.

A Grastofil előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a tartós neutropenia (abszolút neutrofilszám $1,0 \times 10^9/l$ vagy kevesebb) kezelésére javallott a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentése érdekében, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem megfelelőek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Grastofil-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal történő együttműködésben adható, ahol megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a granulocita-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF) végzett kezelések, illetve a hematológia terén, és ahol megfelelő diagnosztikai lehetőségek állnak rendelkezésre. A mobilizáció és apheresis eljárásokat ezen a szakterületen bizonyítottan megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai-hematológiai centrumokkal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoetikus progenitor sejtek monitorozása korrekt módon elvégezhető.

Szokásos citotoxikus kemoterápia

Adagolás

A Grastofil ajánlott adagja 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/nap). A Grastofil első dózisa a citotoxikus kemoterápia után legalább 24 óra elteltével adható. Randomizált klinikai vizsgálatokban 230 mikrogramm/m²/nap (4,0-8,4 mikrogramm/kg/nap) subcutan beadott dózisokat alkalmaztak.

A Grastofil-t naponta kell adni mindaddig, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értékén túljutva vissza nem tér a normál tartományba. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy ezeknek a feltételeknek a teljesüléséhez szükséges kezelési időtartam akár 14 nap is lehet. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózisától és adagolási rendjétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a Grastofil-terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a Grastofil adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értéken túl nem jut, és vissza nem tér a normál tartományba. Nem ajánlott a Grastofil-terápiát idő előtt, a neutrofilszám várt mélypontjának elérését megelőzően abbahagyni.

Az alkalmazás módja

A Grastofil napontkénti subcutan injekció vagy ugyancsak napontkénti intravénás infúzió formájában, 5% glükózoldattal hígítva, 30 perc alatt adható be (lásd 6.6 pont). A legtöbb esetben a subcutan beadási mód részesül előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek az ismételt dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

Adagolás

A Grastofil javasolt kezdő dózisa 1,0 millió E/kg/nap (10 mikrogramm/kg/nap). Az első adag Grastofil legalább 24 órával a citotoxikus kemoterápia után, és legalább 24 órával a csontvelő-infúzió után kell beadni.

Amint a neutrofilszám túljutott a mélyponti értéken, a Grastofil napi dózisát a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

Abszolút neutrophilszám (ANC)	Grastofil dózis módosítása
ANC > $1,0 \times 10^9/l$ három egymást követő napon keresztül	Az adag 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/nap) dózissra csökkentendő
Ezt követően, ha az ANC > $1,0 \times 10^9/l$ marad további három egymást követő napon át	A Grastofil-kezelést abba kell hagyni.
Amennyiben az ANC < $1,0 \times 10^9/l$ értékre csökken a kezelési periódus alatt, a Grastofil adagját a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni.	
ANC = abszolút neutrophilszám	

Az alkalmazás módja

A Grastofil 30 perces vagy 24 órás intravénás infúzióban, vagy 24 órás folyamatos subcutan infúzióban adható. A Grastofil-t 20 ml 5% glükózoldatban kell hígítani (lásd 6.6 pont).

A perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC) mobilizálására myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC transzplantáción áteső betegeknél

Adagolás

Az önmagában alkalmazott Grastofil PBPC mobilizáláshoz ajánlott adagja 1,0 millió E/kg/nap (10 mikrogramm/kg/nap) 5-7 egymást követő napon át. A leukapheresis időzítése: egy vagy két leukapheresis az 5. és 6. napon gyakran elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat szükségessé. A Grastofil adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A Grastofil ajánlott adagja mielosuppresszív kemoterápiát követő PBPC mobilizáláshoz 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/nap) a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve, egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám vissza nem tér a normális tartományba. A leukapheresist abban a periódusban célszerű végezni, amikor az abszolút neutrofilszám < $0,5 \times 10^9/l$ -ről > $5,0 \times 10^9/l$ -re emelkedik. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése javasolt.

Az alkalmazás módja

Önmagában alkalmazott Grastofil PBPC mobilizáláshoz

A Grastofil 24 órás folyamatos subcutan infúzióban vagy subcutan injekcióban adható. Az infúziókhöz a Grastofil-t 20 ml 5% glükózoldatban kell hígítani (lásd 6.6 pont).

Mielosuppresszív kemoterápiát követően alkalmazott Grastofil PBPC mobilizáláshoz

A Grastofil subcutan injekcióban adható.

PBPC mobilizáláshoz normál donoroknál allogén PBPC transzplantációja előtt

Adagolás

Normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt végzett PBPC-mobilizáció céljából a Grastofil-t 1,0 millió E/kg/nap (10 mikrogramm/kg/nap) dózisban kell adni subcutan, 4-5 egymást követő napon. A leukapheresist az 5. napon kell elkezdni és szükség szerint a 6. napig kell folytatni, a 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm érték elérésre érdekében.

Az alkalmazás módja

A Grastofil subcutan injekcióban adható.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Adagolás

Congenitalis neutropenia: az ajánlott kezdő adag 1,2 millió E/kg/nap (12 mikrogramm/kg/nap), egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia: az ajánlott kezdő adag 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/nap), egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózismódosítás: A Grastofil-t naponta, subcutan injekcióban kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé nem emelkedik. A terápiás válasz elérését követően a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós napi adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően a kezdő dózis megduplázható vagy felezhető, a neutrofil választól függően. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az $1,5 \times 10^9/l$ és $10 \times 10^9/l$ közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. Klinikai vizsgálatokban a terápiás választ mutató betegek 97%-a komplett választ adott $\leq 2,4$ millió E/kg/nap (24 mikrogramm/kg/nap) dózis adagolása esetén. A 2,4 millió E/kg/nap (24 mikrogramm/kg/nap) adagnál nagyobb dózisban alkalmazott Grastofil hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták SCN-ben szenvedő betegeknél.

Az alkalmazás módja

Congenitalis, idiopátiás vagy ciklikus neutropénia: A Grastofil subcutan injekcióban adható.

HIV-fertőzött betegeknél

Adagolás

Neutropenia megszüntetésére

A Grastofil ajánlott kezdő dózisa 0,1 millió E/kg/nap (1 mikrogramm/kg/nap) maximum 0,4 millió E/kg/nap (4 mikrogramm/kg/nap) adagig titrálva, amíg a normális neutrofilszámot eléri, és ez fenntartható ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). A klinikai vizsgálatok során a betegek > 90%-a reagált ezekre az adagokra, a neutropenia átlagosan 2 nap alatt megszűnt.

Kis számú beteg (< 10%) esetében 1,0 millió E/kg/nap-ig (10 mikrogramm/kg/nap) terjedő adagokra volt szükség, a neutropenia megszüntetéséhez.

A normális neutrofilszám fenntartására

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony adagot, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta 30 millió E/nap (300 mikrogramm/nap) ajánlott. A beteg abszolút neutrofilszámának értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értéken tartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 30 millió E/nap (300 mikrogramm/nap) dózist kellett adni hetente 1-7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására. A medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Az alkalmazás módja

Neutropenia megszüntetésére vagy a normális neutrofilszám fenntartására: A Grastofil subcutan injekcióban adható.

Különleges populációk

Időskorú betegek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokban csupán kis számban vettek részt idős betegek, azonban ebben az életkorcsoportban nem végeztek speciális vizsgálatokat, ezért nem adhatók specifikus adagolási javaslatok.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a filgrasztim hasonló farmakokinetikai és farmakodinámiás profillal rendelkezik, mint a normál vese- és májműködésű egyének esetében. Ilyen körülmények között nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekgyógyászati alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

Az SCN vizsgálati programban résztvevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. A kezelés hatásossága egyértelmű volt ennél a korcsoportnál, amely magában foglalta a legtöbb congenitalis neutropeniában szenvedő beteget. Nem volt eltérés a biztonságossági profilban az SCN miatt kezelt gyermekgyógyászati betegeknél.

Gyermekkorú betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél hasonló.

Gyermekkorú betegeknél az adagra vonatkozó ajánlások megegyeznek a myelosuppressív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttekre vonatkozó ajánlásokkal.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések az egyes javallatokban

Túlérzékenység

A filgrasztim első vagy ismétlődő alkalmazása során túlérzékenység előfordulását jelentették, beleértve az anaphylaxiás reakciót is. A filgrasztim alkalmazását végleg abba kell hagyni a klinikailag jelentős túlérzékenységet mutató betegeknél. A filgrasztim nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknél előfordult filgrasztim vagy pegfilgrasztim iránti túlérzékenység.

A tüdőt érintő mellékhatások

G-CSF alkalmazása után ritkán a tüdőt érintő mellékhatásokról, főként interstitialis tüdőbetegségről számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdőinfiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A tüdőt érintő tünetek, például köhögés, láz és dyspnoe megjelenése a radiológiai módszerekkel igazolt tüdő infiltráció kíséretében, valamint a tüdőfunkció romlása, az akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. A filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell biztosítani.

Glomerulonephritis

Filgrasztimot és pegfilgrasztimot kapó betegeknél glomerulonephritisről számoltak be. A glomerulonephritises esetek a filgrasztim és a pegfilgrasztim dózisának csökkentése vagy elhagyása után általában rendeződtek. Vizeletvizsgálattal történő monitorozás javasolt.

Kapilláriszivárgás-szindróma

Kapilláriszivárgás-szindrómáról – mely késedelmes kezelés esetén életveszélyessé válhat – számoltak

be granulocitakolónia-stimuláló faktor alkalmazását követően, melyet hypotensio, hypalbuminemia, oedema és haemocontrectatio jellemez. Azokat a betegeket, akiknél kapilláriszivárgás-szindróma jelentkezik, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és a szokásos tüneti kezelést kell kapniuk, melybe szükség esetén az intenzív osztályon biztosított ellátás is beletartozik (lásd 4.8 pont).

Splenomegalia és lépruptura

A filgrasztim betegeknél és normál donoroknak történő beadását követően lépmegnagyobbodás általában tünetmentes eseteiről, valamint lépruptura eseteiről számoltak be. A lépruptura néhány esetben fatális kimenetelű volt. Ezért a lép méretét gondosan monitorozni kell (például klinikai vizsgálattal, ultrahanggal). A lépruptura diagnózisa azoknál a donoroknál és/vagy betegeknél merülhet fel, akik bal oldali felhasi vagy a vállcsúcs fájdalomról számolnak be. Megfigyelték, hogy súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegeknél a filgrasztim dózisának csökkentése lassítja vagy megállítja a lépmegnagyobbodás progresszióját, és a betegek 3%-ánál volt szükség splenectomiára.

Malignus sejtnövekedés

A granulocita-kolónia-stimuláló faktor elősegítheti a myeloid sejtek *in vitro* növekedését, és hasonló hatás tapasztalható egyes nem myeloid sejteknél is, *in vitro* körülmények között.

Myelodysplasiás szindróma vagy krónikus myeloid leukaemia

A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát myelodysplasiás szindrómában vagy krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegek esetében nem igazolták. A filgrasztim ilyen betegségek esetén nem javallott. Fokozott körültekintéssel kell különbséget tenni a krónikus myeloid leukaemia blasztos transzformációja és az akut myeloid leukaemia diagnózisa között.

Akut myeloid leukaemia

Mivel szekunder AML-ben szenvedő betegeknél a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, ezért a filgrasztimot ilyen esetekben óvatosan kell adni. A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 évesnél fiatalabb, jó citogenetikával [(t(8;21), t(15;17) és inv(16)] rendelkező *de novo* AML betegeknél nem igazolták.

Thrombocytopenia

Filgrasztimot kapó betegeknél beszámoltak thrombocytopeniáról. A vérlemezkeszámokat szigorúan ellenőrizni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Azoknál a súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegeknél, akiknél thrombocytopenia alakul ki (a thrombocytaszám $100 \times 10^9/l$ alatti), megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy a filgrasztim dózisának csökkentése.

Leukocytosis

A 0,3 millió E/kg/nap (3 mikrogramm/kg/nap) filgrasztim dózisonál nagyobb adagot kapó rákos betegek kevesebb, mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Nem számoltak be olyan nemkívánatos hatásokról, melyek közvetlen összefüggést mutattak volna az ilyen fokú leukocytosissal. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt a fehérvérsejtszámot rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a filgrasztim-kezelést azonnal fel kell függeszteni. A filgrasztim PBPC mobilizálásra történő alkalmazásakor azonban a kezelést csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

Immunogenitás

Ahogy minden terápiás protein esetében, ez esetben is fennáll az immunogenitás esélye. A filgrasztim elleni antitestképződés aránya általában alacsony. Kötő antitestek megjelennek, ahogy ez minden biológiai készítménynél várható. Eddig azonban neutralizáló aktivitással nem hozták őket összefüggésbe.

Aortitis

Egészséges önkénteseknél és daganatos betegeknél a G-CSF alkalmazását követően aortitist jelentettek. Az észlelt tünetek közé tartozott a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és emelkedett gyulladási markerek (pl. C-reaktív fehérje és fehérvérsejtszám). Az aortitist a legtöbb

esetben CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és a G-CSF adásának leállítása után rendeződött. Lásd még: 4.8 pont.

A társbetegségekkel kapcsolatos különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

Különleges óvintézkedések sarlósejtes jelleg és sarlósejtes anaemia esetén

Sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél a filgrasztim alkalmazása során sarlósejtes krízisről számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. A kezelőorvosoknak óvatosan kell eljárniuk a filgrasztim sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknek történő rendelésekor.

Osteoporosis

A 6 hónapnál hosszabb ideig folyamatos filgrasztim kezelésben részesülő, osteoporosisban is szenvedő betegeknél szükségessé válhat a csontsűrűség ellenőrzése.

Daganatos betegekkel kapcsolatos különleges óvintézkedések

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia adagjának a meghatározott dózistartomány fölé történő emelésére.

Nagy dózisú kemoterápia miatt kialakuló kockázatok

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különösen óvatosan kell eljárni, mivel nem mutattak ki fokozott tumor-ellenes hatékonyságot, az emelt dózisú kemoterápiás gyógyszerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, például szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, olvassa el az alkalmazott kemoterápiás gyógyszerek alkalmazási előírását).

A kemoterápia vörösvértestekre és thrombocytákra gyakorolt hatásai

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a mieloszuppresszív kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterápiás dózisokat kaphat (például az előírás szerinti teljes adagot), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a thrombocytaszám és a hematokrit érték rendszeres ellenőrzése. Fokozott óvatosság szükséges olyan kemoterápiás gyógyszerek alkalmazásakor, melyek önmagukban és kombinációs terápiában is ismerten súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása kimutatottan csökkenti a mieloszuppresszív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtszámmal rendelkező betegek esetében nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtszámmal rendelkező betegeknél (például extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknél a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofil válasz.

Transzplantációt követően nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegeknél alkalmanként vascularis betegségeket, köztük venoocclusiv betegséget és a folyadékterfogatok zavarait jelentették.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A növekedési faktorral végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoeticus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmenetileg pozitív eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt a tényrt figyelembe kell venni.

Különleges óvintézkedések perifériás vér progenitor sejtjeinek mobilizálásán áteső betegek esetében

Mobilizálás

A kétféle ajánlott mobilizálási módszert (filgrasztim önmagában vagy mieloszuppresszív kemoterápiával kombinálva) azonos betegpopuláción összehasonlító prospektív, randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az adott betegeknek és a CD34⁺ sejtek laboratóriumi vizsgálatai között fennálló eltérések mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok közötti közvetlen összehasonlítás.

Előzetes kezelés citotoxikus gyógyszerekkel

Az előzőleg extenzív mieloszuppresszív kezelésben részesült betegeknek nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor sejtszámot ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg) vagy a vérlemezke helyreállítás ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus gyógyszerek különösen toxikus hatást gyakorolnak a haemopoetikus progenitor sejt raktárra, és negatív módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan, karmusztin (BCNU) és karboplatin kezelés csökkentheti a progenitorok számát. A melfalan, karboplatin vagy karmusztin (BCNU) filgrasztimmal együtt adva azonban hatékonyan bizonyult a progenitor sejtek mobilizálásában. Perifériás vér progenitor sejt transzplantáció elrendelésekor javasolt az összejt mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknek különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára a nagy dózisos kemoterápiás kezelés megkezdése előtt. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert összejt mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszernek. A CD34⁺ sejtszámok áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott precíz módszer szerint változnak, ezért a más laboratóriumok vizsgálatai alapján javasolt sejtszámokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A vissza-infundált CD34⁺ sejtek száma és a nagy dózisos kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai analízise komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejtszám legalább $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai rekonstitúciót eredményez. Ennél a minimum sejtszámnál nagyobb mértékű kinyert összejt szám gyorsabb normalizálódást, az ennél kevesebb pedig lassúbb normalizálódást eredményez.

Különleges óvintézkedések perifériás vér progenitor sejt mobilizálásán áteső normál donoroknál

A PBPC mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén összejt transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC mobilizáció csak azon donorok esetében vehető figyelembe, akik megfelelnek az összejt donorokra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak, különös tekintettel a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre.

A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál nem vizsgálták.

A filgrasztim alkalmazása és a leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben $< 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukapheresis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma $< 100 \times 10^9/l$ a leukapheresis előtt; általában nem szabad

apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám $< 75 \times 10^9/l$.

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánsal kezelt donorokon vagy az ismert haemostasis zavarban szenvedőknél.

A PBPC mobilizáció céljából G-CSF-et kapó donorokat megfigyelés alatt kell tartani a hematológiai értékek normalizálódásáig.

Normál donoroknál a G-CSF alkalmazását követően átmeneti citogén változásokat figyeltek meg. Nem ismert ezen változások jelentősége. Nem zárható ki a rosszindulatú myeloid klón elősegítésének veszélye. A hosszú távú biztonságosság követésének biztosítása céljából az apheresis centrumoknak ajánlott az összejt donorokról szisztematikus regisztrációt vezetni, és legalább 10 évig követni őket.

Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC mobilizáción áteső recipienseknél
A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatás az akut és krónikus GvHD kialakulásának fokozott kockázatával járhat együtt.

Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegeknek

A filgrasztim nem adható súlyos congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknek, akiknél leukaemia alakult ki vagy leukaemia kifejlődésére utaló jelek állnak fenn.

Vérsejtszámok

Egyéb vérsajtóváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anaemiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejtszámok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a súlyos krónikus neutropenia diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoetikus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke számlálást is magába foglaló teljes vérkép, illetve csontvelő morfológiai és karyotypus vizsgálatot kell elvégezni.

Filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő, klinikai vizsgálatban résztvevő betegeknek ritkán (körülbelül 3%) myelodisplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak a congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknek figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés nem bizonyított. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket - beleértve a '7-es monosomiát' - találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonytá teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, MDS-re vagy leukaemia transzformációra. A betegeknek rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő vizsgálatot ajánlott végezni.

Egyéb különleges óvintézkedések

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, például a vírusfertőzéseket, ki kell zárni. A haematuria gyakori volt, és néhány betegnél proteinuria fordult elő. Ennek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknek nem igazolták.

Különleges óvintézkedések HIV-fertőzött betegeknek

Vérsejtszámok

Az abszolút neutrofilszámot szigorúan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám növekedéssel reagálhat a

filgrasztim első dózisára. A filgrasztim-kezelés első 2-3 napján az abszolút neutrofilszám értéket ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az abszolút neutrofilszám értéket az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 30 millió E (300 mikrogramm)/nap filgrasztim dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút neutrofilszám értéke széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim tervezett beadása előtt levenni.

Az emelt dózisú mieloszuppresszív gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

A filgrasztim-kezelés önmagában nem zárja ki a mieloszuppresszív gyógyszerekkel végzett kezelés miatt kialakuló thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy gyakrabban kapja ezeket a kezeléseket, így a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. A vérkép rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

Mieloszuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, például a *Mycobacterium avium* komplex vagy rosszindulatú folyamatok, például lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy rosszindulatú elváltozásban szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem kielégítően bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

Minden beteg

Ez a gyógyszer 50 mg szorbitot tartalmaz. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha az feltétlenül szükséges.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az előretöltött fecskendő túborítója száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latex-származék), amely allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával azonos napon adott filgrasztim biztonságossága és hatásossága nem egyértelműen igazolt. A gyorsan osztódó myeloid sejtek mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt, a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kiszámú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes bizonyítékok alapján a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokkal és citokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem vizsgáltak.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, ezért valószínűleg a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen kölcsönhatás káros lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak. Nyulaknál az embrionális veszteség fokozódását figyelték meg a klinikai dózist sokszorososan meghaladó expozíció és

anyai toxicitás esetén (lásd 5.3 pont). Vannak az irodalomban olyan beszámolók, ahol terhes nőknél a filgrasztim placentán történő átjutását igazolták.

A filgrasztim alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim / a filgrasztim metabolitjai kiválasztódik / kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A filgrasztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A filgrasztim nem befolyásolta hím és nőtény patkányok szaporodóképességét és termékenységét (lásd 5.3 pont). A filgrasztim humán termékenységre gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A filgrasztim kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A filgrasztim beadása után szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb mellékhatások, amelyek a filgrasztimmal végzett kezelés alatt előfordulhatnak, a következők: anaphylaxiás reakció, súlyos pulmonalis mellékhatások (köztük interstitialis pneumonia és ARDS), kapilláriszivárgás-szindróma, súlyos splenomegalia/léruptura, SCN betegeknél transzformáció myelodysplasiás szindrómába, illetve leukaemiába, GvHD allogén csontvelő transzplantáción vagy perifériás vérképző őssejt transzplantáción áteső betegeknél és sarlósejtes krízis sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: láz, musculoskeletális fájdalom (amelybe beletartozik a csontfájdalom, hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletális fájdalom, musculoskeletális mellkasi fájdalom, nyakfájás), anaemia, hányás és hányinger. Rákos betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban a musculoskeletális fájdalom a betegek 10%-ánál enyhe vagy közepes, 3%-uknál pedig súlyos fokú volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatokban szereplő adatok a klinikai vizsgálatok során, valamint a spontán jelentett mellékhatásokat adják meg. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Sepsis Bronchitis Felső légúti fertőzés Húgyúti fertőzés		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anaemia ^e	Splenomegalia ^a Csökkent hemoglobinszint ^e	Leukocytosis ^a	Lépruptura ^a Sarlósejtes anaemia krízissel
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység Gyógyszer-túlérzékenység ^a Graft versus host betegség ^b	Anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy ^a Emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben	Hyperuricaemia Emelkedett húgysavszint a vérben	Csökkent vércukorszint Pseudo-köszvény ^a (pirofoszfát chondrocalcinosis) A folyadékterek térfogatának zavarai
Pszichiátriai kórképek		Insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás ^a	Szédülés Hypaesthesia Paraesthesia		
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia Hypotonia	Veno-occlusiv betegség ^d	Kapilláriszívárgás-szindróma ^a Aortitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Haemoptoe Dyspnoe Köhögés ^a Oropharyngealis fájdalom ^{a, e} Epistaxis	Akut respirációs distressz szindróma ^a Légzési elégtelenség ^a Tüdőoedema ^a Tüdővérzés Interstitialis tüdőbetegség ^a Tüdő-infiltrátumok ^a Hypoxia	

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Emésztő-rendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^{a, e} Hányás ^{a, e} Hányinger ^a	Szájüregi fájdalom Obstipatio ^e		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Hepatomegalia Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint a vérben Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia ^a	Bőrkiütés ^a Erythema	Maculopapularis bőrkiütés	Cutan vasculitis ^a Sweets-szindróma (akut lázas neutrophiliás dermatosis)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom ^c	Izomgörcsök	Osteoporosis	Csökkent csontdenzitás Rheumatoid arthritis exacerbációja
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Haematuria	Proteinuria	Glomerulonephritis Eltérés a vizeletleletben
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság ^a Nyálkahártyagyulladás ^a Láz	Mellkasi fájdalom ^a Fájdalom ^a Asthenia ^a Rosszullét ^e Perifériás oedema ^e	Az injekció beadásának helyén jelentkező reakció	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció ^e		

^alásd „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” című pont

^bAllogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél GvHD-ről és végzetes kimenetelről számoltak be (lásd „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” című pont)

^cBeletartozik a csontfájdalom, hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, musculoskeletalis eredetű mellkasi fájdalom, nyakfájás

^dA posztmarketing vizsgálatok során, csontvelő-transzplantáción vagy PBPC mobilizáción áteső betegeknél megfigyelt esetek

^e A filgrasztimmal kezelt betegeknél placebohoz képest nagyobb incidenciával jelentkező nemkívánatos események, amelyek a fennálló rosszindulatú betegség, illetve a citotoxikus kemoterápia következményeivel állnak összefüggésben.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Túlérzékenység

Betegeknél túlérzékenységi típusú reakciókról, köztük anaphylaxiáról, kiütésről, csalánkiütésről,

angiooedemáról, dyspnoéről, illetve a kezelés kezdetekor vagy a későbbi kezelés során jelentkező hypotoniáról számoltak be klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések az intravénás beadást követően. Néhány esetben a készítmény ismételt alkalmazásakor a tünetek visszatértek, ami ok-okozati összefüggésre utal. Súlyos allergiás reakciót mutató betegeknél a filgrasztim alkalmazását végleg abba kell hagyni.

A tüdőt érintő mellékhatások

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően a tüdőt érintő mellékhatásokról, köztük interstitialis tüdőbetegségről, tüdőoedemáról, valamint tüdőinfiltrátumokról számoltak be, melyek következményeként légzési elégtelenség vagy akut respiratoricus distress szindróma (ARDS) alakult ki, amely fatális kimenetelű lehet (lásd 4.4 pont).

Splenomegalia és lépruptura

A filgrasztim alkalmazását követően splenomegalia és lépruptura eseteiről számoltak be. A lépruptura néhány esetben fatális kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Kapilláriszivárgás-szindróma

Kapilláriszivárgás-szindróma eseteinek előfordulását jelentették granulocytá-kolónia-stimuláló faktor alkalmazásakor. Ezek az esetek általában olyan betegeknél jelentkeztek, akiknél előrehaladott rosszindulatú betegség vagy sepsis fordult elő, illetve többféle kemoterápiás gyógyszert alkalmaztak vagy apheresis kezelésben részesültek (lásd 4.4 pont).

Cutan vasculitis

Cutan vasculitis eseteiről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknél. A filgrasztim-kezelésben részesülő betegeknél a vasculitis kialakulásának mechanizmusa nem ismert. Hosszan tartó alkalmazás mellett az SCN-ben szenvedő betegek 2%-ánál számoltak be cutan vasculitisről.

Leukocytosis

A filgrasztim-kezelést követően a normál donorok 41%-ánál leukocytosist (fehérvérsejtszám $> 50 \times 10^9/l$) és átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkesszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg és leukapheresist a donorok 35%-ánál figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Sweets-szindróma

Sweet-szindróma (akut lázas neutrophiliás dermatosis) eseteinek előfordulásáról számoltak be filgrasztimmal kezelt betegeknél.

Pseudo-köszvény (pirofoszfát chondrocalcinosis)

Filgrasztimmal kezelt daganatos betegeknél pseudo-köszvényről (pirofoszfát chondrocalcinosis) számoltak be.

GvHD

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekkorú betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél hasonló, ami arra utal, hogy a filgrasztim farmakokinetikájában nincsenek életkori különbségek. Az egyetlen következetesen jelentett nemkívánatos esemény a musculoskeletalis fájdalom volt, ami nem különbözik a felnőtt populációban tapasztaltaktól.

A filgrasztim gyermekeknél történő alkalmazásának további megítéléséhez nincs elegendő adat.

Egyéb különleges betegcsoportok

Időskorú betegek

Összességében nem volt megfigyelhető különbség a biztonságosság és hatásosság tekintetében a citotoxikus kemoterápiában részesülő 65 éven felüli és a fiatalabb felnőtt (> 18) betegek között, és a klinikai tapasztalatok nem tártak fel különbséget a válaszban a fiatalabb és az idősebb betegek között. Nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat a filgrasztim időskorú betegeknél történő alkalmazása értékelésére a Grastofil egyéb jóváhagyott indikációi tekintetében.

Gyermekgyógyászati SCN betegek

Krónikus filgrasztim-kezelésben részesülő, súlyos krónikus neutropeniában szenvedő gyermekeknel csontsűrűség csökkenésről és osteoporosisról számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Grastofil túlادagolásának hatásait nem határozták meg. A filgrasztim-terápia felfüggesztése általában a keringő neutrofilszám 50%-os csökkenését eredményezi 1-2 napon belül; a normál értékek 1-7 napon belül állnak helyre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, kolóniastimuláló faktorok, ATC kód: L03AA02

A Grastofil hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely funkcionális neutrofilek termelődését és csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF (filgrasztim) tartalmú Grastofil 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofilszámát, továbbá kismértékű monocyta-szám növekedést is előidéz. Néhány SCN betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is; az ilyen betegek némelyikénél a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofilszám emelkedésének mértéke dózisfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciós tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilszám 1-2 napon belül 50%-kal csökken, és 1-7 napon belül visszatér a normális szintre.

Citotoxikus kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél a filgrasztim alkalmazása a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikum-használat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogén leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas állapotok, illetve dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél.

A filgrasztim akár monoterápiában, akár kemoterápia után alkalmazva mobilizálja a haemopoetikus progenitor sejteket a perifériás vérbe. Ezeket az autológ PBPC-eket ki lehet nyerni, és a nagy dózisú citotoxikus terápia után csontvelő átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként be lehet infundálni. A

PBPC infúzió felgyorsítja a haemopoetikus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve a vérzésemes szövödmények kockázatának időtartamát és a thrombocyta transfúzió szükségességét.

A filgrasztimmal mobilizált allogén PBPC-ben részesülő betegeknél jelentősen gyorsabb volt a haematológiai javulás, ami a támogatás nélkül bekövetkező vérlemezkészám-helyreállítás időtartamának jelentős csökkenését eredményezte, az allogén csontvelő-transzplantációhoz képest.

A G-CSF allogén csontvelő-transzplantációt követő alkalmazását értékelő egyik retrospektív európai vizsgálat azt vetette fel, hogy akut leukaemiában szenvedő betegek esetén, a G-CSF beadása után növekszik a GvHD kockázata, a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM) és a mortalitás. Egy másik nemzetközi retrospektív vizsgálatban, amelyet akut és krónikus myelogen leukaemiás betegekkel végeztek, nem észleltek a GvHD-ra, a kezeléssel összefüggő mortalitásra és a mortalitásra kifejtett hatást. Az allogén transzplantációs vizsgálatok metaanalízise, amely tartalmazta 9 retrospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 eset-kontroll vizsgálat eredményeit, nem mutatott ki hatást az akut GvHD, valamint a krónikus GvHD kockázatára, illetve a korai, kezeléssel összefüggő mortalitásra gyakorolt hatást.

Csontvelő-transzplantáció után végzett G-CSF-kezelést követően a GvHD relatív kockázata (95%-os CI) és a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM)					
Közlemény	A vizsgálat időtartama	N	Akut, II-IV-es súlyosságú GvHD	Krónikus GvHD	TRM
Metaanalízis (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Európai retrospektív vizsgálat (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Nemzetközi retrospektív vizsgálat (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^aAz elemzés az ezen időszakban végzett csontvelő-transzplantációra vonatkozó vizsgálatokat foglalja magába; néhány vizsgálatban GM-CSF-et (granulocita-makrofág-kolóniastimuláló-faktor) alkalmaztak

^bAz elemzés az ebben az időszakban csontvelő-transzplantáción átesett beteg bevonásával készült

A filgrasztim alkalmazása normál donorokon végzett PBPC-mobilizáció céljából allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

Normál donorok esetében a 4-5 egymást követő napon keresztül, subcutan alkalmazott 10 mikrogramm/kg/nap dózis a donorok többségénél két leukoapheresis után legalább 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos congenitalis, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő betegeknél, gyermekeknél vagy felnőtteknél, az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkenti a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV fertőzött betegeknél fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy mieloszuppresszív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra utaló jel, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV-fertőzött betegeknél fokozott mértékű lenne a HIV replikációja.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokhoz hasonlóan kimutatták, hogy a G-CSF *in vitro* stimulálja a humán endothel sejteket.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az ajánlott adagok subcutan beadását követően a szérumkoncentráció 10 ng/ml felett maradt 8-16 órán keresztül.

Eloszlás

Az megoszlási térfogat a vérben megközelítőleg 150 ml/kg.

Elimináció

A filgrasztim clearance elsődrendű farmakokinetikát követ mind subcutan, mind intravénás alkalmazást követően. A filgrasztim szérum eliminációs felezési ideje körülbelül 3,5 óra, a körülbelül 0,6 ml/perc/kg-os clearance-rátával. Autológ csontvelő átültetésen átesett betegek 28 napos időtartamot is elérő folyamatos filgrasztim infúziós kezelése során sem tapasztaltak gyógyszerakkumulációt vagy jelentős változást az eliminációs felezési időben.

Linearitás

A filgrasztim dózisa és szérumkoncentrációja között pozitív lineáris összefüggés van, akár intravénásan, akár subcutan történik a beadás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A filgrasztimot vizsgálták egyéves időtartamig terjedő, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban, melyek során a kimutatott változások a várt farmakológiai hatásoknak tulajdoníthatók, köztük az emelkedett fehérvérsejtszám, myeloid hyperplasia a csontvelőben, extramedullaris granulopoesis és splenomegalia. Ezen változások a gyógyszer abbahagyását követően rendeződtek.

A filgrasztim prae-natalis fejlődésre gyakorolt hatását patkányokon és nyulakon vizsgálták. A filgrasztim intravénás (80 mikrogramm/kg/nap) adása nyulaknak az organogenesis időszakában az anyaállatra toxikusnak bizonyult, és gyakoribb spontán vetélést és beágyazódást követő vetélést, csökkent átlagos alomméretet és alacsonyabb magzati súlyt eredményezett.

Egy Grastofil-hez hasonló másik, filgrasztim hatóanyagú készítmény esetében közölt adatok alapján is hasonló eltéréseket találtak, ezen felül a magzati malformációk gyakoribbá válását figyelték meg 100 mikrogramm/kg/nap, az anyaállatra nézve toxikus dózis adásakor, ami hozzávetőlegesen 50-90-szeres szisztémás expozíciónak felelt meg a betegeknél a klinikai gyakorlatban alkalmazott 5 mikrogramm/kg/nap dózis okozta expozíciókhoz képest. Az embryofoetális toxicitással összefüggő nemkívánatos hatások nem kimutatható szintje ebben a vizsgálatban 10 mikrogramm/kg/nap volt, ami körülbelül 3-5-szörös szisztémás expozíciónak felelt meg a betegeknél a klinikai dózis mellett megfigyelhető expozíciókhoz képest.

Vemhes patkányoknál 575 mikrogramm/kg/nap dózisokig nem figyeltek meg anyai vagy magzati toxicitást. Azoknak a patkányoknak az utódainál, amelyek filgrasztimot kaptak a perinatalis és a szoptatási időszakban, a külső differenciálódás késése és növekedési elmaradás volt megfigyelhető (≥ 20 mikrogramm/kg/nap), valamint kissé alacsonyabb túlélési rátával rendelkeztek (100 mikrogramm/kg/nap).

A filgrasztimnak nem volt megfigyelhető hatása a hím és a nőstény patkányok termékenységre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tömény ecetsav
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)

Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

A hígított filgrasztim adszorbeálódhat üveghez és műanyaghoz.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Elkészítése után a hígított oldatos infúzió 2°C - 8°C-on 24 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználó felelős a felbontás utáni tárolás időtartamáért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért, ami szokásos esetben, 2°C - 8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozában.

Nem gyakorol káros hatást a Grastofil stabilitására, ha egy alkalommal véletlenül fagyponthoz alatti hőmérsékletnek van kitéve. Ha az expozíció időtartama meghaladta a 24 órát, vagy egynél több alkalommal fordult elő fagyás, akkor a Grastofil-t nem szabad felhasználni.

A felhasználhatósági időtartamon belül, ambuláns használat céljára a beteg kiveheti a Grastofil-t a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25°C-on) tarthatja egyszer, maximum 15 napos időtartamra. Ezen időtartam végén a Grastofil-t nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe, és a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint meg kell semmisíteni.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú, üvegből készült előretöltött fecskendő véglegesen rögzített, rozsdamentes acéltüvel és 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással a hengeres részen. Az előretöltött fecskendő tüborítója száraz, természetes gumit tartalmaz (latex, lásd 4.4 pont). Mindegyik előretöltött fecskendő 0,5 ml oldatot tartalmaz.

Kiszerelek: 1 vagy 5 db előretöltött fecskendőt tartalmazó dobozok.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Szükség esetén a Grastofil 5%-os glükóz oldatos injekcióban/infúzióban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni. Felrázni tilos!

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél

(15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációra hígítva adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

A Grastofil nem tartalmaz tartósítószeret. Tekintettel a mikrobiális kontamináció lehetséges kockázatára, a Grastofil előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra való.

Öt százalékos glükózoldatban hígítva a Grastofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. október 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Grastofil 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat 96 millió egység (ME) filgrasztimot (megfelel 960 mikrogrammnak [μg]) tartalmaz milliliterenként.

Minden egyes 0,5 ml oldatot tartalmazó fecskendő 48 ME (480 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz (960 mikrogramm/ml).

Filgrasztim egy rekombináns metionil humán granulocytá-kolónia stimuláló faktor, melyet *Escherichia coli* (BL21) törzsben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok

Az oldat 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz milliliterenként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció/infúzió.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Grastofil a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallott malignus betegség (a krónikus myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél, valamint a neutropenia időtartamának csökkentésére javallott myeloablatív terápiában, majd ezt követően csontvelő-átültetésben részesülő betegeknél, akiknél vélhetően fokozott a hosszan tartó, súlyos neutropenia kockázata.

A Grastofil biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél.

A Grastofil a perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC) mobilizálására is javallott.

A Grastofil hosszú távú alkalmazása javallott a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére súlyos congenitalis, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő, $\leq 0,5 \times 10^9/l$ abszolút neutrofilszámmal (absolute neutrophil count – ANC) rendelkező gyermek vagy felnőtt betegeknél, akiknek a körelőzményében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek.

A Grastofil előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a tartós neutropenia (abszolút neutrofilszám $1,0 \times 10^9/l$ vagy kevesebb) kezelésére javallott a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentése érdekében, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem megfelelőek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Grastofil-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal történő együttműködésben adható, ahol megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a granulocita-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF) végzett kezelések, illetve a hematológia terén, és ahol megfelelő diagnosztikai lehetőségek állnak rendelkezésre. A mobilizáció és apheresis eljárásokat ezen a szakterületen bizonyítottan megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai-hematológiai centrumokkal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoetikus progenitor sejtek monitorozása korrekt módon elvégezhető.

Szokásos citotoxikus kemoterápia

Adagolás

A Grastofil ajánlott adagja 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/nap). A Grastofil első dózisa a citotoxikus kemoterápia után legalább 24 óra elteltével adható. Randomizált klinikai vizsgálatokban 230 mikrogramm/m²/nap (4,0-8,4 mikrogramm/kg/nap) subcutan beadott dózisokat alkalmaztak.

A Grastofil-t naponta kell adni mindaddig, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értékén túljutva vissza nem tér a normál tartományba. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy ezeknek a feltételeknek a teljesüléséhez szükséges kezelési időtartam akár 14 nap is lehet. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózisától és adagolási rendjétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a Grastofil-terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a Grastofil adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értéken túl nem jut, és vissza nem tér a normál tartományba. Nem ajánlott a Grastofil-terápiát idő előtt, a neutrofilszám várt mélypontjának elérését megelőzően abbahagyni.

Az alkalmazás módja

A Grastofil napontkénti subcutan injekció, vagy ugyancsak napontkénti intravénás infúzió formájában, 5% glükóz oldattal hígítva, 30 perc alatt alkalmazható (lásd 6.6 pont). A legtöbb esetben a subcutan beadási mód részesül előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek az ismételt dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

Adagolás

A Grastofil javasolt kezdő dózisa 1,0 millió E/kg/nap (10 mikrogramm/kg/nap). Az első adag Grastofil legalább 24 órával a citotoxikus kemoterápia után, és legalább 24 órával a csontvelő-infúzió után kell beadni.

Amint a neutrofilszám túljutott a mélyponti értéken, a Grastofil napi dózisát a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

Abszolút neutrophilszám (ANC)	Grastofil dózis módosítása
ANC > 1,0 × 10 ⁹ /l három egymást követő napon keresztül	Az adag 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/nap) dózissra csökkentendő
Ezt követően, ha az ANC > 1,0 × 10 ⁹ /l marad további három egymást követő napon át	A Grastofil-kezelést abba kell hagyni.
Amennyiben az ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l értékre csökken a kezelési periódus alatt, a Grastofil adagját a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni.	
ANC = abszolút neutrophilszám	

Az alkalmazás módja

A Grastofil 30 perces vagy 24 órás intravénás infúzióban, vagy 24 órás folyamatos subcutan infúzióban adható. A Grastofil-t 20 ml 5% glükózoldatban kell hígítani (lásd 6.6 pont).

A perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC) mobilizálására myelosuppressiv vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC transzplantáción áteső betegeknél

Adagolás

Az önmagában alkalmazott Grastofil PBPC mobilizáláshoz ajánlott adagja 1,0 millió E/kg/nap (10 mikrogramm/kg/nap) 5-7 egymást követő napon át. A leukapheresis időzítése: egy vagy két leukapheresis az 5. és 6. napon gyakran elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat szükségessé. A Grastofil adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A Grastofil ajánlott adagja mielosuppresszív kemoterápiát követő PBPC mobilizáláshoz 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/nap) a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve, egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám vissza nem tér a normális tartományba. A leukapheresist abban a periódusban célszerű végezni, amikor az abszolút neutrofilszám < 0,5 x 10⁹/l-ről > 5,0 x 10⁹/l-re emelkedik. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése javasolt.

Az alkalmazás módja

Önmagában alkalmazott Grastofil PBPC mobilizáláshoz

A Grastofil 24 órás folyamatos subcutan infúzióban vagy subcutan injekcióban adható. Az infúziókhöz a Grastofil-t 20 ml 5% glükózoldatban kell hígítani (lásd 6.6 pont).

Mielosuppresszív kemoterápiát követően alkalmazott Grastofil PBPC mobilizáláshoz

A Grastofil subcutan injekcióban adható.

PBPC mobilizáláshoz normál donoroknál allogén PBPC transzplantációja előtt

Adagolás

Normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt végzett PBPC-mobilizáció céljából a Grastofil-t 1,0 millió E/kg/nap (10 mikrogramm/kg/nap) dózisban kell adni subcutan, 4-5 egymást követő napon. A leukapheresist az 5. napon kell elkezdni és szükség szerint a 6. napig kell folytatni, a 4 x 10⁶ CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm érték elérésre érdekében.

Az alkalmazás módja

A Grastofil subcutan injekcióban adható.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Adagolás

Congenitalis neutropenia: az ajánlott kezdő adag 1,2 millió E/kg/nap (12 mikrogramm/kg/nap), egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia: az ajánlott kezdő adag 0,5 millió E/kg/nap (5 mikrogramm/kg/nap), egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózismódosítás: A Grastofil-t naponta, subcutan injekcióban kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé nem emelkedik. A terápiás válasz elérését követően a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós napi adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően a kezdő dózis megduplázható vagy felezhető, a neutrofil választól függően. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az $1,5 \times 10^9/l$ és $10 \times 10^9/l$ közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. Klinikai vizsgálatokban a terápiás választ mutató betegek 97%-a komplett választ adott $\leq 2,4$ millió E/kg/nap (24 mikrogramm/kg/nap) dózis adagolása esetén. A 2,4 millió E/kg/nap (24 mikrogramm/kg/nap) adagnál nagyobb dózisban alkalmazott Grastofil hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták SCN-ben szenvedő betegeknél.

Az alkalmazás módja

Congenitalis, idiopátiás vagy ciklikus neutropénia: A Grastofil subcutan injekcióban adható.

HIV-fertőzött betegeknél

Adagolás

Neutropenia megszüntetésére

A Grastofil ajánlott kezdő dózisa 0,1 millió E/kg/nap (1 mikrogramm/kg/nap) maximum 0,4 millió E/kg/nap (4 mikrogramm/kg/nap) adagig titrálva, amíg a normális neutrofilszámot elérik, és ez fenntartható (ANC > $2,0 \times 10^9/l$). A klinikai vizsgálatok során a betegek > 90%-a reagált ezekre az adagokra, a neutropenia átlagosan 2 nap alatt megszűnt.

Kis számú beteg (< 10%) esetében 1,0 millió E/kg/nap-ig (10 mikrogramm/kg/nap) terjedő adagokra volt szükség, a neutropenia megszüntetéséhez.

A normális neutrofilszám fenntartására

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony adagot, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta 48 millió E/nap (300 mikrogramm/nap) ajánlott. A beteg abszolút neutrofilszámának értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám > $2,0 \times 10^9/l$ értéken tartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 48 millió E/nap (300 mikrogramm/nap) dózist kellett adni hetente 1-7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám > $2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására. A medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám > $2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Az alkalmazás módja

Neutropenia megszüntetésére vagy a normális neutrofilszám fenntartására: A Grastofil subcutan injekcióban adható.

Különleges populációk

Időskorú betegek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokban csupán kis számban vettek részt idős betegek, azonban ebben az életkorcsoportban nem végeztek speciális vizsgálatokat, ezért nem adhatók specifikus adagolási javaslatok.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a filgrasztim hasonló farmakokinetikai és farmakodinámiás profillal rendelkezik, mint a normál vese- és májműködésű egyének esetében. Ilyen körülmények között nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekgyógyászati alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

AzSCN vizsgálati programban résztvevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. A kezelés hatásossága egyértelmű volt ennél a korcsoportnál, amely magában foglalta a legtöbb congenitalis neutropeniában szenvedő beteget. Nem volt eltérés a biztonságossági profilban az SCN miatt kezelt gyermekgyógyászati betegeknél.

Gyermekkorú betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél hasonló.

Gyermekkorú betegeknél az adagra vonatkozó ajánlások megegyeznek a myelosuppressív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttekre vonatkozó ajánlásokkal.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomon követhetőség

A biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének javítása érdekében a beadott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések az egyes javallatokban

Túlérzékenység

A filgrasztim első vagy ismétlődő alkalmazása során túlérzékenység előfordulását jelentették, beleértve az anaphylaxiás reakciót is. A filgrasztim alkalmazását végleg abba kell hagynia klinikailag jelentős túlérzékenységet mutató betegeknél. A filgrasztim nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknél előfordult filgrasztim vagy pegfilgrasztim iránti túlérzékenység.

A tüdőt érintő mellékhatások

G-CSF alkalmazása után ritkán a tüdőt érintő nemkívánatos hatásokról, főként interstitialis tüdőbetegségről számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdő infiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A tüdőt érintő tünetek, például köhögés, láz és dyspnoe megjelenése a radiológiai módszerekkel igazolt tüdő infiltráció kíséretében, valamint a tüdőfunkció romlása, az akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. A filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell biztosítani.

Glomerulonephritis

Filgrasztimot és pegfilgrasztimot kapó betegeknél glomerulonephritisről számoltak be. A glomerulonephritises esetek a filgrasztim és a pegfilgrasztim dózisának csökkentése vagy elhagyása után általában rendeződtek. Vizeletvizsgálattal történő monitorozás javasolt.

Kapilláriszivárgás-szindróma

Kapilláriszívárgás-szindrómáról – mely késedelmes kezelés esetén életveszélyessé válhat – számoltak be granulocitakolónia-stimuláló faktor alkalmazását követően, melyet hypotensio, hypalbuminemia, oedema és haemocontrectatio jellemezett. Azokat a betegeket, akiknél kapilláriszívárgás-szindróma jelentkezik, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és a szokásos tüneti kezelést kell kapniuk, melybe szükség esetén az intenzív osztályon biztosított ellátás is beletartozik (lásd a 4.8 pont).

Splenomegalia és lépruptura

A filgrasztim betegeknek és normál donoroknak történő beadását követően lépmegnagyobbodás általában tünetmentes eseteiről, valamint lépruptura eseteiről számoltak be. A lépruptura néhány esetben fatális kimenetelű volt. Ezért a lép méretét gondosan monitorozni kell (például klinikai vizsgálattal, ultrahanggal). A lépruptura diagnózisa azoknál a donoroknál és/vagy betegeknél merülhet fel, akik bal oldali felhási vagy a vállcsúcs fájdmáról számolnak be. Megfigyelték, hogy súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegeknél a filgrasztim dózisának csökkentése lassítja vagy megállítja a lépmegnagyobbodás progresszióját, és a betegek 3%-ánál volt szükség splenectomiára.

Malignus sejtnövekedés

A granulocytakolónia-stimuláló faktor elősegítheti a myeloid sejtek *in vitro* növekedését, és hasonló hatás tapasztalható egyes nem myeloid sejteknél is, *in vitro* körülmények között.

Myelodysplasiás szindróma vagy krónikus myeloid leukaemia

A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát myelodysplasiás szindrómában vagy krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegek esetében nem igazolták. A filgrasztim ilyen betegségek esetén nem javallott. Fokozott körültekintéssel kell különbséget tenni a krónikus myeloid leukaemia blasztos transzformációja és az akut myeloid leukaemia diagnózisa között.

Akut myeloid leukaemia

Mivel szekunder AML-ben szenvedő betegeknél a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, ezért a filgrasztimot ilyen esetekben óvatosan kell adni. A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 évesnél fiatalabb, jó citogenetikával [(t(8;21), t(15;17) és inv(16)] rendelkező *de novo* AML betegeknél nem igazolták.

Thrombocytopenia

Filgrasztimot kapó betegeknél beszámoltak thrombocytopeniáról. A vérlemezkeszámokat szigorúan ellenőrizni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Azoknál a súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegeknél, akiknél thrombocytopenia alakul ki (a thrombocytaszám $100 \times 10^9/l$ alatti), megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy a filgrasztim dózisának csökkentése.

Leukocytosis

A 0,3 millió E/kg/nap (3 mikrogramm/kg/nap) filgrasztim dózisonál nagyobb adagot kapó rákos betegek kevesebb, mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Nem számoltak be olyan nemkívánatos hatásokról, melyek közvetlen összefüggést mutattak volna az ilyen fokú leukocytosissal. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt a fehérvérsejtszámot rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a filgrasztim-kezelést azonnal fel kell függeszteni. A filgrasztim PBPC mobilizálásra történő alkalmazásakor azonban a kezelést csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

Immunogenitás

Ahogy minden terápiás protein esetében, ez esetben is fennáll az immunogenitás esélye. A filgrasztim elleni antitestképződés aránya általában alacsony. Kötő antitestek megjelennek, ahogy ez minden biológiai készítménynél várható. Eddig azonban neutralizáló aktivitással nem hozták őket összefüggésbe.

Aortitis

Egészséges önkénteseknél és daganatos betegeknél a G-CSF alkalmazását követően aortitist jelentettek. Az észlelt tünetek közé tartozott a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és

emelkedett gyulladásoz markerek (pl. C-reaktív fehérje és fehérvérsejtszám). Az aortitist a legtöbb esetben CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és a G-CSF adásának leállítása után rendeződött. Lásd még: 4.8 pont.

A társbetegségekkel kapcsolatos különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

Különleges óvintézkedések sarlósejtes jelleg és sarlósejtes anaemia esetén

Sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknel a filgrasztim alkalmazása során sarlósejtes krízisről számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. A kezelőorvosoknak óvatosan kell eljárniuk a filgrasztim sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknek történő rendelésekor.

Osteoporosis

A 6 hónapnál hosszabb ideig folyamatos filgrasztim kezelésben részesülő, osteoporosisban is szenvedő betegeknel szükségessé válhat a csontsűrűség ellenőrzése.

Daganatos betegekkel kapcsolatos különleges óvintézkedések

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia adagjának a meghatározott dózistartomány fölé történő emelésére.

Nagy dózisú kemoterápia miatt kialakuló kockázatok

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különösen óvatosan kell eljárni, mivel nem mutattak ki fokozott tumor-ellenes hatékonyságot, az emelt dózisú kemoterápiás gyógyszerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, például szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, olvassa el az alkalmazott kemoterápiás gyógyszerek alkalmazási előírását).

A kemoterápia vörösvértestekre és thrombocytákra gyakorolt hatásai

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a mieloszuppresszív kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterápiás dózisokat kaphat (például az előírás szerinti teljes adagot), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a thrombocytaszám és a hematokrit érték rendszeres ellenőrzése. Fokozott óvatosság szükséges olyan kemoterápiás gyógyszerek alkalmazásakor, melyek önmagukban és kombinációs terápiában is ismerten súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása kimutatottan csökkenti a mieloszuppresszív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtszámmal rendelkező betegek esetében nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtszámmal rendelkező betegeknel (például extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknel a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofil válasz.

Transzplantációt követően nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegeknel alkalmanként vascularis betegségeket, köztük venoocclusiv betegséget és a folyadékterfogatok zavarait jelentették.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknel G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A növekedési faktoral végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoeticus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmenetileg pozitív eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt a tényit figyelembe kell venni.

Különleges óvintézkedések perifériás vér progenitor sejtjeinek mobilizálásán áteső betegek esetében

Mobilizálás

A kétféle ajánlott mobilizálási módszert (filgrasztim önmagában vagy mieloszuppresszív kemoterápiával kombinálva) azonos betegpopuláción összehasonlító prospektív, randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az adott betegeknek és a CD34⁺ sejtek laboratóriumi vizsgálatai között fennálló eltérések mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok közötti közvetlen összehasonlítás.

Előzetes kezelés citotoxikus gyógyszerekkel

Az előzőleg extenzív mieloszuppresszív kezelésben részesült betegeknek nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor sejt számot ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg) vagy a vérlemezke helyreállítás ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus gyógyszerek különösen toxikus hatást gyakorolnak a haemopoetikus progenitor sejt raktárra, és negatív módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan, karmusztin (BCNU) és karboplatin kezelés csökkentheti a progenitorok számát. A melfalan, karboplatin vagy karmusztin (BCNU) filgrasztimmal együtt adva azonban hatékonyan bizonyult a progenitor sejtek mobilizálásában. Perifériás vér progenitor sejt transzplantáció elrendelésekor javasolt az összejt mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknek különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára a nagy dózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert összejt mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszernek. A CD34⁺ sejt számok áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott precíz módszer szerint változnak, ezért a más laboratóriumok vizsgálatai alapján javasolt sejt számokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A vissza-infundált CD34⁺ sejtek száma és a nagy dózisú kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai analízise komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejt szám legalább $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai rekonstitúciót eredményez. Ennél a minimum sejt számnál nagyobb mértékű kinyert összejt szám gyorsabb normalizálódást, az ennél kevesebb pedig lassúbb normalizálódást eredményez.

Különleges óvintézkedések perifériás vér progenitor sejt mobilizálásán áteső normál donoroknál

A PBPC mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén összejt transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC mobilizáció csak azon donorok esetében vehető figyelembe, akik megfelelnek az összejt donorokra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak, különös tekintettel a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre.

A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál nem vizsgálták.

A filgrasztim alkalmazása és a leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben $< 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukapheresis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma $< 100 \times 10^9/l$ a leukapheresis előtt; általában nem szabad apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám $< 75 \times 10^9/l$.

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánssal kezelt donorokon vagy az ismert haemostasis zavarban szenvedőknél.

A PBPC mobilizáció céljából G-CSF-et kapó donorokat megfigyelés alatt kell tartani a hematológiai értékek normalizálódásáig.

Normál donoroknál a G-CSF alkalmazását követően átmeneti citogén változásokat figyeltek meg. Nem ismert ezen változások jelentősége. Nem zárható ki a rosszindulatú myeloid klón elősegítésének veszélye. A hosszú távú biztonságosság követésének biztosítása céljából az apheresis centrumoknak ajánlott az összejt donorokról szisztematikus regisztrációt vezetni és legalább 10 évig követni őket.

Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC mobilizáción áteső recipienseknél
A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatás az akut és krónikus GvHD kialakulásának fokozott kockázatával járhat együtt.

Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegeknél

A filgrasztim nem adható súlyos congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknél, akiknél leukaemia alakult ki vagy leukaemia kifejlődésére utaló jelek állnak fenn.

Vérsejtszámok

Egyéb vérsejtváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anaemiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejtszámok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a súlyos krónikus neutropenia diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoetikus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke számlálást is magába foglaló teljes vérkép, illetve csontvelő morfológiai és karyotypus vizsgálatot kell elvégezni.

Filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő, klinikai vizsgálatban résztvevő betegeknél ritkán (körülbelül 3%) myelodisplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak a congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknél figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés nem bizonyított. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket - beleértve a '7-es monosomiát' - találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonytá teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, MDS-re vagy leukaemia transzformációra. A betegeknél rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő vizsgálatot ajánlott végezni.

Egyéb különleges óvintézkedések

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, például a vírusfertőzéseket, ki kell zárni.

A haematuria gyakori volt, és néhány betegnél proteinuria fordult elő. Ennek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknél nem igazolták.

Különleges óvintézkedések HIV-fertőzött betegeknél

Vérsejtszámok

Az abszolút neutrofilszámot szigorúan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám növekedéssel reagálhat a filgrasztim első dózisára. A filgrasztim-kezelés első 2-3 napján az abszolút neutrofilszám értéket

ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az abszolút neutrofilszám értéket az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 48 millió E (300 mikrogramm)/nap filgrasztim dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút neutrofilszám értéke széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim tervezett beadása előtt levenni.

Az emelt dózisú mieloszuppresszív gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

A filgrasztim-kezelés önmagában nem zárja ki a mieloszuppresszív gyógyszerekkel végzett kezelés miatt kialakuló thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy gyakrabban kapja ezeket a kezeléseket, így a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. A vérkép rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

Mieloszuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, például a *Mycobacterium avium* komplex vagy rosszindulatú folyamatok, például lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy rosszindulatú elváltozásban szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem kielégítően bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

Minden beteg

Ez a gyógyszer 50 mg szorbitot tartalmaz. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha az feltétlenül szükséges.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az előretöltött fecskendő túborítója száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latex-származék), amely allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával azonos napon adott filgrasztim biztonságossága és hatásossága nem egyértelműen igazolt. A gyorsan osztódó myeloid sejtek mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt, a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kiszámú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes bizonyítékok alapján a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokkal és citokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem vizsgálták.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, ezért valószínűleg a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen kölcsönhatás káros lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak. Nyulaknál az embrionális veszteség fokozódását figyelték meg a klinikai dózist sokszorososan meghaladó expozíció és anyai toxicitás esetén (lásd 5.3 pont). Vannak az irodalomban olyan beszámolók, ahol terhes nőknél a

filgrasztim placentán történő átjutását igazolták. A filgrasztim alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim / a filgrasztim metabolitjai kiválasztódik / kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A filgrasztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A filgrasztim nem befolyásolta hím és nőtény patkányok szaporodóképességét és termékenységét (lásd 5.3 pont). A filgrasztim humán termékenységre gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A filgrasztim kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A filgrasztim beadása után szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb mellékhatások, amelyek a filgrasztimmal végzett kezelés alatt előfordulhatnak, a következők: anaphylaxiás reakció, súlyos pulmonalis mellékhatások (köztük interstitialis pneumonia és ARDS), kapilláriszívárgás-szindróma, súlyos splenomegalia/lépruptura, SCN betegeknél transzformáció myelodysplasiás szindrómába, illetve leukaemiába, GvHD allogén csontvelő transzplantáción vagy perifériás vérképző őssejt transzplantáción áteső betegeknél és sarlósejtes krízis sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: láz, musculoskeletális fájdalom (amelybe beletartozik a csontfájdalom, hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletális fájdalom, musculoskeletális mellkasi fájdalom, nyakfájás), anaemia, hányás és hányinger. Rákos betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban a musculoskeletális fájdalom a betegek 10% -ánál enyhe vagy közepes, 3%-uknál pedig súlyos fokú volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatokban szereplő adatok a klinikai vizsgálatok során, valamint a spontán jelentett mellékhatásokat adják meg. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Sepsis Bronchitis Felső légúti fertőzés Húgyúti fertőzés		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anaemia ^e	Splenomegalia ^a Csökkent hemoglobinszint ^e	Leukocytosis ^a	Lépruptura ^a Sarlósejtes anaemia krízissel
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység Gyógyszer-túlérzékenység ^a Graft versus host betegség ^b	Anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy ^a Emelkedett laktátdehidrogenáz-szint a vérben	Hyperuricaemia Emelkedett húgysavszint a vérben	Csökkent vércukorszint Pseudo-köszvény ^a (pirofoszfát chondrocalcinosis) A folyadékterek térfogatának zavarai
Pszichiátriai kórképek		Insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás ^a	Szédülés Hypaesthesia Paraesthesia		
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia Hypotonia	Veno-occlusiv betegség ^d	Kapilláriszívárgás-szindróma ^a Aortitis

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Haemoptoe Dyspnoe Köhögés ^a Oropharyngealis fájdalom ^{a, e} Epistaxis	Akut respirációs distresszindróma ^a Légzési elégtelenség ^a Tüdőoedema ^a Tüdővérzés Interstitialis tüdőbetegség ^a Tüdő-infiltrátumok ^a Hypoxia	
Emésztő-rendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^{a, e} Hányás ^{a, e} Obstipatio ^a Hányinger ^a	Szájüregi fájdalom Obstipatio ^e		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Hepatomegalia Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben	Emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint a vérben Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia ^a	Bőrkiütés ^a Erythema	Maculopapularis bőrkütés	Cutan vasculitis ^a Sweets-szindróma (akut lázas neutrophiliás dermatosis)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom ^c	Izomgörcsök	Osteoporosis	Csökkent csontdenzitás Rheumatoid arthritis exacerbatiója
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Haematuria	Proteinuria	Glomerulonephritis Eltérés a vizeletletben

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság ^a Nyálkahártyagyulladás ^a Láz	Mellkasi fájdalom ^a Fájdalom ^a Asthenia ^a Rosszullét ^e Perifériás oedema ^e	Az injekció beadásának helyén jelentkező reakció	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció ^e		

^alásd „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” című pont

^bAllogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél GvHD-ről és végzetes kimenetelről számoltak be (lásd „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” című pont)

^cBeletartozik a csontfájdalom, hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, musculoskeletalis eredetű mellkasi fájdalom, nyakfájás

^dA filgrasztimmal végzett posztmarketing vizsgálatok során, csontvelő-transzplantáción vagy PBPC mobilizáción áteső betegeknél megfigyelt esetek

^e A filgrasztimmal kezelt betegeknél placebohoz képest nagyobb incidenciával jelentkező nemkívánatos események, amelyek a fennálló rosszindulatú betegség, illetve a citotoxikus kemoterápia következményeivel állnak összefüggésben.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Túlérzékenység

Betegeknél túlérzékenységi típusú reakciókról, köztük anaphylaxiáról, kiütésről, csalánkiütésről, angiooedemáról, dyspnoéről, illetve a kezelés kezdetekor vagy a későbbi kezelés során jelentkező hypotoniáról számoltak be klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések az intravénás beadást követően. Néhány esetben a készítmény ismételt alkalmazásakor a tünetek visszatértek, ami ok-okozati összefüggésre utal. Súlyos allergiás reakciót mutató betegeknél a filgrasztim alkalmazását végleg abba kell hagyni.

A tüdőt érintő mellékhatások

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően a tüdőt érintő mellékhatásokról, köztük interstitialis tüdőbetegségről, tüdőoedemáról, valamint tüdőinfiltrátumokról számoltak be, melyek következményeként légzési elégtelenség vagy akut respiratoricus distress szindróma (ARDS) alakult ki, amely fatális kimenetelű lehet (lásd 4.4 pont).

Splenomegalia és lépruptura

A filgrasztim alkalmazását követően splenomegalia és lépruptura eseteiről számoltak be. A lépruptura néhány esetben fatális kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Kapilláriszivárgás-szindróma

Kapilláriszivárgás-szindróma eseteinek előfordulását jelentették granulocyta-kolónia-stimuláló faktor alkalmazásakor. Ezek az esetek általában olyan betegeknél jelentkeztek, akiknél előrehaladott rosszindulatú betegség vagy sepsis fordult elő, illetve többféle kemoterápiás gyógyszert alkalmaztak vagy apheresis kezelésben részesültek (lásd 4.4 pont).

Cutan vasculitis

Cutan vasculitis eseteiről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknél. A filgrasztim-kezelésben részesülő betegeknél a vasculitis kialakulásának mechanizmusa nem ismert. Hosszan tartó alkalmazás mellett az SCN-ben szenvedő betegek 2%-ánál számoltak be cutan vasculitisről.

Leukocytosis

A filgrasztim-kezelést követően a normál donorok 41%-ánál leukocytosist (fehérvérsejtszám > 50 x 10⁹/l) és átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám < 100 x 10⁹/l) figyeltek meg és leukapheresist a donorok 35%-ánál figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Sweets-szindróma

Sweet-szindróma (akut lázas neutrophiliás dermatosis) eseteinek előfordulásáról számoltak be filgrasztimmal kezelt betegeknél.

Pseudo-köszvény (pirofoszfát chondrocalcinosis)

Filgrasztimmal kezelt daganatos betegeknél pseudo-köszvényről (pirofoszfát chondrocalcinosis) számoltak be.

GvHD

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekkorú betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél hasonló, ami arra utal, hogy a filgrasztim farmakokinetikájában nincsenek életkori különbségek. Az egyetlen következetesen jelentett nemkívánatos esemény a musculoskeletalis fájdalom volt, ami nem különbözik a felnőtt populációban tapasztaltaktól.

A filgrasztim gyermekeknél történő alkalmazásának további megítéléséhez nincs elegendő adat.

Egyéb különleges betegcsoportok

Időskorú betegek

Összességében nem volt megfigyelhető különbség a biztonságosság és hatásosság tekintetében a citotoxikus kemoterápiában részesülő 65 éven felüli és a fiatalabb felnőtt (> 18) betegek között, és a klinikai tapasztalatok nem tártak fel különbséget a válaszban a fiatalabb és az idősebb betegek között. Nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat a filgrasztim időskorú betegeknél történő alkalmazása értékelésére a Grastofil egyéb jóváhagyott indikációi tekintetében.

Gyermekgyógyászati SCN betegek

Krónikus filgrasztim-kezelésben részesülő, súlyos krónikus neutropeniában szenvedő gyermekeknél csontsűrűség csökkenésről és osteoporosizról számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Grastofil túlادagolásának hatásait nem határozták meg. A filgrasztim-terápia felfüggesztése általában a keringő neutrofilszám 50%-os csökkenését eredményezi 1-2 napon belül; a normál értékek 1-7 napon belül állnak helyre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, kolóniastimuláló faktorok, ATC kód: L03AA02

A Grastofil hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Farmakodinámiai hatások

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely funkcionális neutrofilek termelését és csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF (filgrasztim) tartalmú Grastofil 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofileszámát, továbbá kismértékű monocyta-szám növekedést is előidéz. Néhány SCN betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is; az ilyen betegek némelyikénél a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofileszám emelkedésének mértéke dózisfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciók tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofileszám 1-2 napon belül 50%-kal csökken, és 1-7 napon belül visszatér a normális szintre.

Citotoxikus kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél a filgrasztim alkalmazása a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikum-használat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogén leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas állapotok, illetve dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél.

A filgrasztim akár monoterápiában, akár kemoterápia után alkalmazva mobilizálja a haemopoetikus progenitor sejteket a perifériás vérbe. Ezeket az autológ PBPC-eket ki lehet nyerni, és a nagy dózisú citotoxikus terápia után csontvelő átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként be lehet infundálni. A PBPC infúzió felgyorsítja a haemopoetikus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve a vérzéses szövődmények kockázatának időtartamát és a trombocyta transzfúzió szükségességét.

A filgrasztimmal mobilizált allogén PBPC-ben részesülő betegeknél jelentősen gyorsabb volt a haematológiai javulás, ami a támogatás nélkül bekövetkező vérlemezkeszám-helyreállítás időtartamának jelentős csökkenését eredményezte, az allogén csontvelő- transzplantációhoz képest.

A G-CSF allogén csontvelő-transzplantációt követő alkalmazását értékelő egyik retrospektív európai vizsgálat azt vetette fel, hogy akut leukaemiában szenvedő betegek esetén, a G-CSF beadása után növekszik a GvHD kockázata, a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM) és a mortalitás. Egy másik nemzetközi retrospektív vizsgálatban, amelyet akut és krónikus myelogen leukaemiás betegekkel végeztek, nem észleltek a GvHD-ra, a kezeléssel összefüggő mortalitásra és a mortalitásra kifejtett hatást. Az allogén transzplantációs vizsgálatok metaanalízise, amely tartalmazta 9 retrospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 eset-kontroll vizsgálat eredményeit, nem mutatott ki hatást az akut GvHD, valamint a krónikus GvHD kockázatára, illetve a korai, kezeléssel összefüggő mortalitásra gyakorolt hatást.

Csontvelő-transzplantáció után végzett G-CSF-kezelést követően a GvHD relatív kockázata (95%-os CI) és a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM)					
Közlemény	A vizsgálat időtartama	N	Akut, II-IV-es súlyosságú GvHD	Krónikus GvHD	TRM
Metaanalízis (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Európai retrospektív vizsgálat (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Nemzetközi retrospektív	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

vizsgálat (2006)					
------------------	--	--	--	--	--

^aAz elemzés az ezen időszakban végzett csontvelő-transzplantációra vonatkozó vizsgálatokat foglalja magába; néhány vizsgálatban GM-CSF-et (granulocita-makrofág-kolóniastimuláló-faktor) alkalmaztak

^bAz elemzés az ebben az időszakban csontvelő-transzplantáción átesett beteg bevonásával készült

A filgrasztim alkalmazása normál donorokon végzett PBPC-mobilizáció céljából allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt.

Normál donorok esetében a 4-5 egymást követő napon keresztül, subcutan alkalmazott 10 mikrogramm/kg/nap dózis a donorok többségénél két leukoapheresis után legalább 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos congenitalis, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő betegeknek, gyermekeknek vagy felnőtteknek az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkenti a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV fertőzött betegeknek fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy mieloszuppresszív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra utaló jel, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV-fertőzött betegeknek fokozott mértékű lenne a HIV replikációja.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokhoz hasonlóan kimutatták, hogy a G-CSF *in vitro* stimulálja a humán endothel sejteket.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az ajánlott adagok subcutan beadását követően a szérumkoncentráció 10 ng/ml felett maradt 8-16 órán keresztül.

Eloszlás

Az megoszlási térfogat a vérben megközelítőleg 150 ml/kg.

Elimináció

A filgrasztim clearance elsőrendű farmakokinetikát követ mind subcutan, mind intravénás alkalmazást követően. A filgrasztim szérum eliminációs felezési ideje körülbelül 3,5 óra, a körülbelül 0,6 ml/perc/kg-os clearance-rátával. Autológ csontvelő átültetésen átesett betegek 28 napos időtartamot is elérő folyamatos filgrasztim infúziós kezelése során sem tapasztaltak gyógyszerakkumulációt vagy jelentős változást az eliminációs felezési időben.

Linearitás

A filgrasztim dózisa és szérumkoncentrációja között pozitív lineáris összefüggés van, akár intravénásan, akár subcutan történik a beadás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A filgrasztimot vizsgálták egyéves időtartamig terjedő, ismételt adagolású dózis toxicitási vizsgálatokban, melyek során a kimutatott változások a várt farmakológiai hatásoknak tulajdoníthatók, köztük az emelkedett fehérvérsejtszám, myeloid hyperplasia a csontvelőben, extramedullaris granulopoesis és splenomegalia. Ezen változások a gyógyszer abbahagyását követően rendeződtek.

A filgrasztim praenatalis fejlődésre gyakorolt hatását patkányokon és nyulakon vizsgálták. A filgrasztim intravénás (80 mikrogramm/kg/nap) adása nyulaknak az organogenesis időszakában az

anyaállatra toxikusnak bizonyult, és gyakoribb spontán vetélést és beágyazódást követő vetélést, csökkent átlagos alomméretet és alacsonyabb magzati súlyt eredményezett.

Egy Grastofil-hez hasonló másik, filgrasztim hatóanyagú készítmény esetében közölt adatok alapján is hasonló eltéréseket találtak, ezen felül a magzati malformációk gyakoribbá válását figyelték meg 100 mikrogramm/kg/nap, az anyaállatra nézve toxikus dózis adásakor, ami hozzávetőlegesen 50-90-szeres szisztémás expozíciónak felelt meg a betegeknél a klinikai gyakorlatban alkalmazott 5 mikrogramm/kg/nap dózis okozta expozíciókhoz képest. Az embryofoetális toxicitással összefüggő nemkívánatos hatások nem kimutatható szintje ebben a vizsgálatban 10 mikrogramm/kg/nap volt, ami körülbelül 3-5-szörös szisztémás expozíciónak felelt meg a betegeknél a klinikai dózis mellett megfigyelhető expozíciókhoz képest.

Vemhes patkányoknál 575 mikrogramm/kg/nap dózison belül nem figyeltek meg anyai vagy magzati toxicitást. Azoknak a patkányoknak az utódainál, amelyek filgrasztimot kaptak a perinatalis és a szoptatási időszakban, a külső differenciálódás késése és növekedési elmaradás volt megfigyelhető (≥ 20 mikrogramm/kg/nap), valamint kissé alacsonyabb túlélési rátával rendelkeztek (100 mikrogramm/kg/nap).

A filgrasztimnak nem volt megfigyelhető hatása a hím és a nőstény patkányok termékenységre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tömény ecetsav
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

A hígított filgrasztim adszorbeálódhat üveghez és műanyaghoz.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Elkészítése után a hígított oldatos infúzió 2°C - 8°C-on 24 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználó felelős a felbontás utáni tárolás időtartamáért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért, ami szokásos esetben, 2°C - 8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozában.

Nem gyakorol káros hatást a Grastofil stabilitására, ha egy alkalommal véletlenül fagypontra kerül a hőmérsékletnek van kitéve. Ha az expozíció időtartama meghaladta a 24 órát, vagy egynél több alkalommal fordult elő fagyás, akkor a Grastofil-t nem szabad felhasználni.

A felhasználhatósági időtartamon belül, ambuláns használat céljára a beteg kiveheti a Grastofil-t a

hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25°C-on) tarthatja egyszer, maximum 15 napos időtartamra. Ezen időtartam végén a Grastofil-t nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe, és a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint meg kell semmisíteni.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú, üvegből készült előretöltött fecskendő véglegesen rögzített, rozsdamentes acéltűvel és 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással a hengeres részen. Az előretöltött fecskendő tüborítója száraz, természetes gumit tartalmaz (latex, lásd 4.4 pont). Mindegyik előretöltött fecskendő 0,5 ml oldatot tartalmaz.

Kiszerelések: 1 vagy 5 db előretöltött fecskendőt tartalmazó dobozok.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Szükség esetén a Grastofil 5%-os glükóz oldatos injekcióban/infúzióban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni. Felrázni tilos!

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációra hígítva adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

A Grastofil nem tartalmaz tartósítószeret. Tekintettel a mikrobiális kontamináció lehetséges kockázatára, a Grastofil előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra való.

Öt százalékos glükózoldatban hígítva a Grastofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/877/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. október 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CR Leiden
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Grastofil 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes 0,5 ml oldatot tartalmazó fecskendő 30 ME (300 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz (600 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció/infúzió

1 db fecskendő (0,5 ml)

5 db fecskendő (0,5 ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri használatra.

Tilos felrázni!

Subcutan és intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított Grastofil oldatos infúziót 2°C – 8°C közötti tárolás esetén 24 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/877/001 1 db fecskendő
EU/1/13/877/002 5 db fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Grastofil 30 millió E/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Grastofil 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben
filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Grastofil 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes 0,5 ml oldatot tartalmazó fecskendő 48 ME (480 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz (960 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció/infúzió

1 db, fecskendő (0,5 ml)

5 db, fecskendő (0,5 ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri használatra.

Tilos felrázni!

Subcutan és intravénás alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendő a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/877/003 1 db fecskendő
EU/1/13/877/004 5 db fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Grastofil 48 millió E/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Grastofil 48 millió E /0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió előretöltött fecskendőben
filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Grastofil 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben filgrasztim

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, vagy gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Grastofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Grastofil alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Grastofil-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Grastofil-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Grastofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Grastofil

A Grastofil hatóanyaga a filgrasztim. A Grastofil egy fehérvérsejt növekedési faktor (granulocita kolónia stimuláló faktor), és a citokineknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A növekedési faktorok olyan fehérjék, amelyek a szervezetben természetes módon is termelődnek, de biotechnológiai úton is előállíthatók gyógyszerként történő alkalmazásra. A Grastofil úgy hat, hogy több fehérvérsejt előállítására serkenti a csontvelőt.

A fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia) többféle okból is előfordulhat, aminek következtében a szervezet kevésbé ellenállóvá válik a fertőzésekkel szemben. A filgrasztim arra serkenti a csontvelőt (azt a szövetet, ahol az új vérsejtek termelődnek), hogy több fehérvérsejtet termeljen, amelyek segítenek a fertőzések leküzdésében.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Grastofil

Kezelőorvosa Grastofil-t írt fel Önnek, amelyet neutropénia kezelésére alkalmaznak. A neutropénia olyan állapot, amelyben a szervezet túl kevés neutrofil típusú fehérvérsejtet termel. A neutropénia lehet régóta fennálló állapot, amelyben a szervezet nem termel elegendő neutrofil sejtet, vagy okozhatják a daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek. Bizonyos esetekben az is előfordulhat, hogy a szervezet elegendő neutrofilejtet termel, de kezelőorvosa a daganatos betegség kezelésének részeként növelni kívánja bizonyos típusú vérsejtek (CD34-sejtek) számát, és szeretné azokat kinyerni. A sejtek kinyerése az aferezis nevű eljárással történik. Miután megkapta az igen nagy adagú, daganatellenes kezelést, a kinyert sejteket visszaadják Önnek, hogy vérsejtszámai gyorsabban visszatérjenek az normálértékekre. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy miért szükséges a Grastofil-kezelés.

A Grastofil alkalmazható:

- a fehérvérsejtek számának növelésére kemoterápiás kezelést követően, a fertőzések megelőzése céljából;
- a fehérvérsejtek számának növelésére csontvelő-átültetést követően, a fertőzések megelőzése céljából;
- a fehérvérsejtek számának növelésére, amennyiben Ön súlyos, krónikus neutropéniában szenved, a fertőzések megelőzése céljából;
- előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, a fertőzések kockázatának csökkentése céljából;
- nagydózisú kemoterápiát megelőzően, abból a célból, hogy a csontvelőt több őssejt termelésére serkentse, amelyeket összegyűjtés után vissza lehet juttatni az Ön szervezetébe, miután a kezelést megkapta. A sejteket levehetik Öntől vagy egy donortól. Az őssejtek ezután visszakerülnek a csontvelőbe, és vérsejteket termelnek.

2. Tudnivalók a Grastofil alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Grastofil-t

- ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Grastofil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt elkezdi a kezelést, tudassa kezelőorvosával, **ha az alábbiak közül valamelyik fennáll az Ön esetében:**

- csontritkulás (oszteoporózis),
- sarlósejtes vérszegénység, mivel a Grastofil sarlósejtes krízist okozhat.

A Grastofil-kezelés során azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön:

- hirtelen kialakuló allergiás tüneteket észlel, például kiütés, viszketés vagy csalánkiütés a bőrön, az arc, az ajkak, a nyelv vagy más testrészek duzzanata, légszomj, sípoló légzés vagy nehézlégzés, mivel ezek súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek (túlérzékenység),
- azt tapasztalja, hogy arca vagy bokája felpuffadt, vizelete véres vagy barnás, vagy ha a szokásosnál kevesebb vizeletet ürít (glomerulonefrítisz),
- fájdalmat érez a felhas bal oldalán, a bal bordaív alatt vagy a bal vállcsúcsban (ezek lépmeagnagyobbodás (szplenomegália) vagy esetleg léprepedés tünetei lehetnek),
- szokatlan vézést vagy véraláfutást észlel (ezek a vérlemezkeshám csökkenésének (trombocitopénia) tünetei lehetnek, mely a vér csökkent alvadási képességével jár).

Daganatos betegeknél és egészséges donoroknál ritkán az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladását jelentették. A tünetek közé tartozhat a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladási markerek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

Filgrasztim-kezelésre adott válaszreakció megszűnése

Amennyiben azt tapasztalja, hogy a filgrasztimkezelés hatása nem marad fenn vagy megszűnik, kezelőorvosa kivizsgálja ennek lehetséges okait, beleértve annak a lehetőségét, hogy szervezetében ellenanyagok képződtek, amelyek semlegesítik a filgrasztim hatását.

Lehetséges, hogy kezelőorvosa szorosan ellenőrizni kívánja az Ön állapotát, lásd a beteg tájékoztató 4. pontját.

Amennyiben Ön súlyos krónikus neutropéniában szenvedő beteg, fennállhat Önnél a vérrák (leukémia,

mielodiszpláziás szindróma [MDS]) kialakulásának kockázata. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mekkora Önnél a vérrák kialakulásának kockázata, és hogy milyen vizsgálatokat kell elvégezni. Amennyiben kialakul Önnél a vérrák, vagy nagy a valószínűsége a vérrák kialakulásának, nem alkalmazhatja a Grastofil-t, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja. Amennyiben Ön össejtdonor, 16 és 60 év között kell lennie.

Fokozott elővigyázatosság szükséges az egyéb, fehérvérsejtek képződését serkentő gyógyszerekkel kapcsolatosan

A Grastofil egy olyan gyógyszer csoport egyik tagja, amely készítmények serkentik a fehérvérsejtek képződését. A kezelőorvosnak mindig pontosan fel kell jegyeznie, hogy Ön melyik gyógyszert alkalmazza.

Egyéb gyógyszerek és a Grastofil

Nem kaphat Grastofil-t a kemoterápiát megelőző 24 órában és az azt követő 24 órában.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Grastofil-t nem vizsgálták terhes és szoptató nőknél.

Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Ön:

- terhes vagy szoptat,
- fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy
- gyermeket szeretne.

Ha a Grastofil-kezelés alatt teherbe esik, értesítse kezelőorvosát.

Ha kezelőorvosa másképp nem tanácsolja, abba kell hagynia a szoptatást, ha Grastofil-t használ.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Grastofil kismértékben befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Miután megkapta a Grastofil-t, ajánlott megvárni, hogy érzi magát, mielőtt gépjárművet vezet vagy gépet kezel.

A Grastofil szorbitot tartalmaz

A Grastofil 50 ml szorbitot tartalmaz milliliterenként.

A szorbit fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktózintoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörccs vagy hasmenés.

A Grastofil nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Grastofil előretöltött fecskendő száraz természetes gumit tartalmaz

Az előretöltött fecskendő tüborítója száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latexszármazék), amely allergiás reakciót okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni a Grastofil-t?

A Grastofil-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészt.

A Grastofil szokásos adagját az Ön betegsége és testtömege határozza meg. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy mennyi Grastofil-t kell kapnia.

Adag

Grastofil és kemoterápiával kapcsolatos neutropénia (bizonyos fajta fehérvérsejt kórosan alacsony száma)

A szokásos adag napi 0,5 millió egység (5 mikrogramm) testtömeg-kilogrammonként. Ha például az Ön testtömege 60 kilogramm, akkor a napi adagja 30 millió egység (300 mikrogramm) lesz. A Grastofil-kezelés szokásos időtartama körülbelül 14 nap. Bizonyos típusú betegségek esetében azonban hosszabb, akár egy hónapig tartó kezelésre is szükség lehet.

Grastofil és a csontvelő átültetés

A szokásos kezdő adag naponta 1 millió egység (10 mikrogramm) testtömeg-kilogrammonként naponta infúzió formájában. Például, ha az Ön testsúlya 60 kg, az Ön napi adagja 60 millió egység (600 mikrogramm) lesz. Ön az első adag Grastofil-t rendes esetben legalább 24 órával a kemoterápiája után, és legalább 24 órával a csontvelő-transzplantáció után kapja meg. Kezelőorvosa ezután vérvizsgálatot végezhet, annak érdekében, hogy ellenőrizze a kezelés hatékonyságát, és megállapítsa, mennyi ideig kell tartania a kezelésnek.

Grastofil és a súlyos krónikus neutropénia (bizonyos fajta fehérvérsejt kórosan alacsony száma)

A szokásos kezdő adag naponta 0,5 millió egység (5 mikrogramm) és 1,2 millió egység (12 mikrogramm) között van testtömeg kilogrammonként egyetlen vagy megosztott adagban. Kezelőorvosa ezután vérvizsgálatot végezhet, annak érdekében, hogy ellenőrizze a kezelés hatékonyságát, és megállapítsa az Ön számára legmegfelelőbb adagot. A neutropénia csökkentése hosszú távú Grastofil-kezelést igényel.

Grastofil és a neutropénia (bizonyos fajta fehérvérsejt kórosan alacsony száma), a HIV fertőzött betegeknél

A szokásos kezdő adag naponta 0,1 millió egység (1 mikrogramm) és 0,4 millió egység (4 mikrogramm) között van testtömeg kilogrammonként. Kezelőorvosa ezután rendszeres időközönként vérvizsgálatot végezhet, annak érdekében, hogy ellenőrizze a kezelés hatékonyságát. Amint a fehérvérsejtek száma visszatért a normális szintre, a kezelés gyakoriságát kevesebb, mint napi egyszeri adagra lehet csökkenteni. A vér normális fehérvérsejtszámának fenntartása érdekében hosszú távú Grastofil-kezelésre is szükség lehet.

Grastofil és perifériás vér őssejt-transzplantáció (őssejtek kinyerése a vérből csontvelő-átültetés céljára)

Ha Ön saját maga számára ad őssejteket, a szokásos adag naponta 0,5 millió egység (5 mikrogramm) és 1 millió egység (10 mikrogramm) között testtömeg kilogrammonként. Grastofil-kezelés legfeljebb 2 hétig tart. Kezelőorvosa vérvizsgálatok segítségével dönti el, hogy melyik a legalkalmasabb időpont az őssejtek begyűjtésére.

Ha Ön másnak ad őssejteket, a szokásos adag naponta naponta 1 millió egység (10 mikrogramm) testtömeg kilogrammonként. Grastofil kezelés 4-5 napig. Kezelőorvosa vérvizsgálatok segítségével dönti el, hogy melyik a legalkalmasabb időpont az őssejtek begyűjtésére.

Hogyan adják be a Grastofil-t?

A Grastofil-t általában naponta egyszeri injekcióban kell beadni a bőr alatti szövetbe (ezt szubkután injekciónak nevezik). Beadható naponta egyszeri lassú intravénás injekcióban is (ezt intravénás infúzióknak nevezik).

Ha Ön ezt a készítményt bőr alá adott (szubkután) injekcióban kapja, kezelőorvosa javasolhatja, hogy tanulja meg beadni magának az injekciókat. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellátja Önt az ehhez szükséges útmutatásokkal (lásd alább a Grastofil injekció beadásával kapcsolatos információt). Enélkül a képzés nélkül ne próbálja meg beadni magának az injekciót. A szükséges információk egy része megtalálható a betegtájékoztató végén, de betegsége megfelelő kezeléséhez elengedhetetlen a szoros és állandó együttműködés a kezelőorvossal.

Mennyi ideig kell alkalmaznia a Grastofil-t?

A Grastofil-t addig kell alkalmaznia, amíg fehérvérsejtjeinek száma visszatér a normál szintre. Rendszeresen vérvizsgálatot fognak végezni Önnél a fehérvérsejtek számának ellenőrzése céljából. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy mennyi ideig kell a Grastofil-t alkalmaznia.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Grastofil-t a kemoterápiát kapó vagy nagyon alacsony fehérvérsejtszámú (neutropénia) gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák. A kemoterápiát kapó gyermekeknél és serdülőknél az adagolás megegyezik a felnőttekével.

Információ Grastofil injekció beadásáról

Ez a rész információkat tartalmaz arról, hogy miként adhatja be magának a Grastofil injekciót.

Fontos: ne próbálja meg beadni magának az injekciót, amíg kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg nem tanította rá.

A Grastofil-t közvetlenül a bőr alatti szövetbe kell befecskendezni. Ezt nevezik szubkután injekciónak.

Szükséges felszerelés

Ahhoz, hogy be tudja adni magának a szubkután injekciót, a következőkre lesz szüksége:

- egy új Grastofil előretöltött fecskendő és
- alkoholos törlők vagy bőrfertőtlenítésre alkalmas hasonló eszköz.

Mit kell tennem, mielőtt beadnám magamnak a Grastofil szubkután injekciót?

1. Vegye ki a fecskendőt a hűtőszekrényből. Hagyja a fecskendőt szobahőmérsékleten (15°C–25°C) körülbelül 30 percre, majd néhány percre óvatosan tartsa a kezében az előretöltött fecskendőt. Ez csökkenti az injekció okozta kellemetlenséget. Semmilyen más módon ne próbálja felmelegíteni a Grastofil-t (például ne tegye mikrohullámú sütőbe vagy forró vízbe).
2. Az előretöltött fecskendőt nem szabad felrázni.
3. Ne távolítsa el a tű védőborítását, amíg nem áll készen az injekció beadására.
4. Alaposan mosson kezet.
5. Keressen egy kényelmes, jól megvilágított, tiszta felületet, és helyezze rá az összes szükséges felszerelést elérhető távolságba.

Hogyan kell előkészítenem a Grastofil injekciót?

A Grastofil befecskendezése előtt a következőket kell tennie:

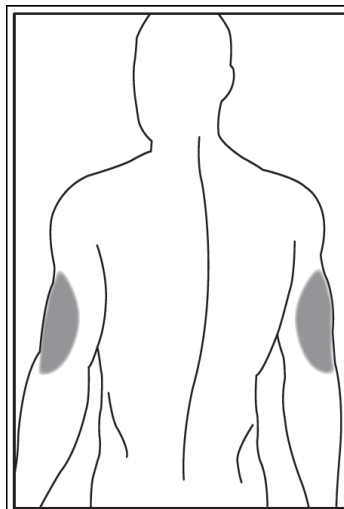
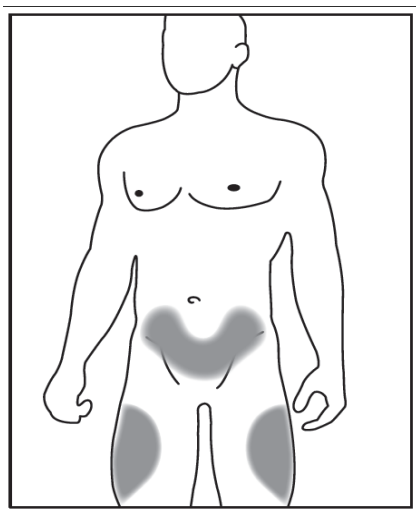
1. A tű elhajlításának megelőzése érdekében óvatosan, csavarás nélkül húzza le a tűről a védőborítást.

2. Ne érintse meg a tűt, és ne nyomja meg a fecskendő dugattyúját.
3. Előfordulhat, hogy apró légbuborékok vannak az előretöltött fecskendőben. A befecskendezés előtt nem kell eltávolítani a légbuborékokat. A légbuborékok befecskendezése az injekcióval együtt ártalmatlan.
4. A Grastofil fecskendőjének hengerén beosztás található. Tartsa a fecskendőt a tűvel felfelé. Lassan nyomja felfelé a dugattyút addig a számig (ml-ben megadva), amely megfelel a kezelőorvosa által előírt Grastofil-adagnak.
5. Az előretöltött fecskendő most már használatra kész.

Hová kell beadnom az injekciót?

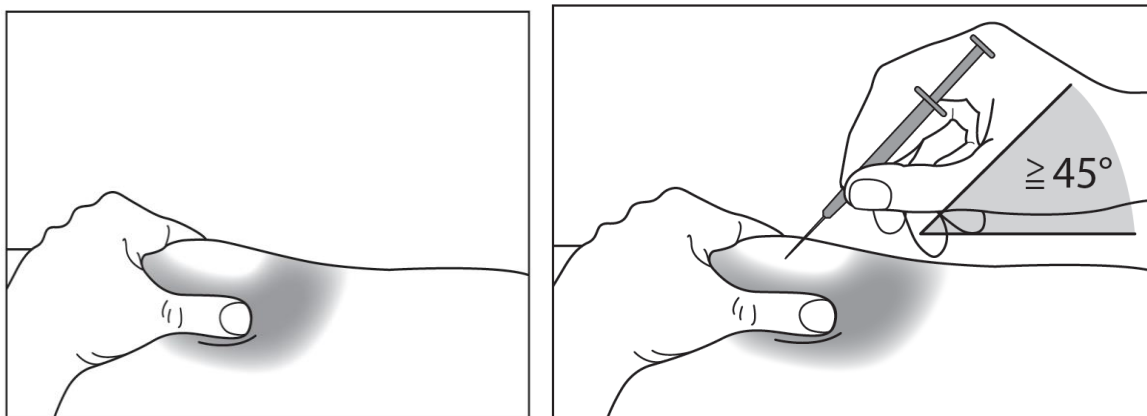
Az injekció beadására legalkalmasabb hely a comb felső része és a has. Ha valaki más adja be Önnek az injekciót, a felkar hátsó része is alkalmas hely lehet a befecskendezésre.

Ha a területen bőrpírt vagy fájdalmat észlel, megváltoztathatja az injekció beadási helyét.



Hogyan kell beadnom az injekciót?

1. Az alkoholos kendővel fertőtlenítse a bőrfelületet, majd csípje össze a bőrt a hüvelyk- és mutatóujja közé (anélkül, hogy szorítaná).
2. Teljesen szúrja be a tűt a bőrbe, ahogyan a gondozását végző egészségügyi szakember vagy kezelőorvosa mutatta.
3. Finoman húzza vissza a dugattyút, hogy ellenőrizze, nem szúrt-e át eret. Ha a fecskendőben vért lát, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
4. Nyomja a dugattyút lassú, állandó nyomással, mindvégig összecsiszpve tartva a bőrt, amíg a fecskendő ki nem ürül.
5. Húzza ki a tűt, és engedje el az összecsiszpentett bőrt. Ne tegye vissza a tűvédőt a használt tűre, mert véletlenül megszúrhatja magát.
6. Ha vérfoltot észlel, óvatosan nyomjon rá egy vattalabdacsot vagy szövetet. Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét. Szükség esetén ragtapasszal fedheti az injekció beadási helyét.
7. Minden egyes fecskendő csak egy injekció beadására használható. Ne használja fel a fecskendőben esetleges bennmaradt Grastofil-t.



Ne feledje: ha bármilyen problémája van, kérjen segítséget és tanácsot kezelőorvosától vagy gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Ha az előírtnál több Grastofil-t alkalmazott

Ha az előírtnál több Grastofil-t alkalmazott, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette alkalmazni Grastofil-t

Ha elfelejtett beadni egy injekciót, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott injekció pótlására. Keresse fel orvosát, hogy megbeszéljék, mikor kell beadnia magának a következő adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben az alábbiak előfordulnak a kezelés során, **azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha:

- gyengeséggel, vérnyomáseséssel, légzési nehézséggel, arcduzzanattal (anafilaxia), bőrkiütéssel, viszkető kiütéssel (csalánkiütés), arc-, ajak-, száj-, nyelv- vagy torokduzzanattal (angioödéma), illetve nehézlégzéssel (diszpnoé) járó allergiás reakciót tapasztal.
- köhög, láza és légzési nehézségei vannak (diszpnoé), mivel ezek az akut respiratorikus distressz szindróma (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS) jelei lehetnek.
- vesekárosodása (glomerulonefritisz) alakul ki. Vesekárosodást figyeltek meg olyan betegeknél, akik filgrasztimot kaptak. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha azt tapasztalja, hogy arca vagy bokája felpuffadt, vizelete véres vagy barnás, vagy ha a szokásosnál kevesebb vizet ürít.
- az alább felsorolt mellékhatások bármelyikét, vagy ezek együttes jelentkezését tapasztalja:
 - duzzanat vagy puffedség, melyhez ritkább vizeletürítés társulhat, légzési nehézség, haspuffadás és teltségérzet, általános fáradtságérzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki.

Ezek a tünetek az úgynevezett „kapilláriszivárgás-szindróma” tünetei lehetnek. Ilyenkor a hajszálerekből a vér a testbe szivárog, és sürgős orvosi ellátásra van szükség.

- a következő tünetek bármelyikének együttes jelentkezését tapasztalja:
 - láz vagy hidegrázás vagy nagyfokú fázás, gyors szív működés, zavartság vagy dezorientáció, légszomj, rendkívül erős fájdalom vagy diszkomfort-érzés és nyirkos

vagy verejtékes bőr.

Ezek a teljes szervezetet érintő gyulladásos válasszal járó súlyos fertőzés, úgynevezett „szepszis” (más néven „vérmérgezés”) tünetei lehetnek, amely életveszélyes lehet, és sürgős orvosi ellátást igényel.

- fájdalmat érez a felhas bal oldalán, a bal bordaív alatt vagy a vállcsúcsban, mivel a léppel kapcsolatos probléma (lépmegnagyobbodás [szplenomegália] vagy léprepedés) állhat fenn Önnél.
- súlyos, krónikus neutropénia miatt kezelik, és vér van a vizeletében (hematuria). Kezelőorvosa rendszeresen vizeletvizsgálatot végeztethet, ha ezt a mellékhatást tapasztalja, vagy ha fehérje található a vizeletében (proteinuria).

A Grastofil egyik gyakori mellékhatása az izmokban vagy csontokban jelentkező fájdalom (muszkuloskeletális fájdalom), amely a szokásos fájdalomcsillapító gyógyszerekkel enyhíthető. Össejt- vagy csontvelőátültetésen áteső betegeknél a graft versus host betegség (GvHD) léphet fel, amely a donorsejtek reakciója az átültetett sejteket befogadó beteg szervezete ellen. Tünetei közé tartozik a tenyéren vagy a talpon megjelenő bőrkiütés, valamint a szájban, a bélben, a májban, a bőrön, a szemén, a tüdőn, a hüvelyben és az ízületekben keletkező fekélyek és sebek.

A normál össejtdonoroknál a fehérvérsejtszám megemelkedése (leukocitózis), valamint a vérlemezkeszám csökkenése tapasztalható, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vér (trombocitopénia). Ezeket kezelőorvosa ellenőrizni fogja.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- a vérlemezkeszám csökkenése, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vér (trombocitopénia);
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység);
- fejfájás;
- hasmenés;
- hányás;
- hányinger;
- szokatlan hajhullás vagy a haj megritkulása (alopécia);
- fáradtság (kimerültség);
- az emésztőcsatornát a szájnylástól a végbélnyílásig bélelő nyálkahártyán keletkező sebek és duzzanat (nyálkahártya-gyulladás);
- láz.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a tüdő gyulladása (hörghurut);
- felső légúti fertőzés;
- húgyúti fertőzés;
- csökkent étvágy;
- álmatlanság (inszomnia);
- szédülés;
- csökkent érzékelés, főleg a bőrön (hipesztézia);
- bizsergő érzés vagy zsibbadás a kezekben, illetve lábakban (paresztézia);
- alacsony vérnyomás (hipotenzió);
- magas vérnyomás (hipertenzió);
- köhögés;
- vér felköhögése (hemoptoe);
- fájdalom a szájban és a torokban (orofaringeális fájdalom);
- orrvérzés (episztaxis);
- székrekedés;
- szájüregi fájdalom;
- májmegnagyobbodás (hepatomegália);
- bőrkiütés;

- bőrpír (eritéma);
- izomgörcs;
- fájdalmas vizeletürítés (dizúria);
- mellkasi fájdalom;
- fájdalom;
- általános gyengeség (aszténia);
- általános rossz közérzet;
- a kezek és lábak duzzanata (perifériás ödéma);
- a vérben található bizonyos enzimek szintjének megemelkedése;
- változások a vérkémiai értékekben;
- vérátömlesztéskor jelentkező reakció (transzfúziós reakció).

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek számának megemelkedése (leukocitózis);
- allergiás reakció (túlérzékenység);
- az átültetett csontvelő kilökődése (graft versus host betegség);
- magas húgysavszint a vérben, ami köszvényt okozhat (hiperurikémia) (emelkedett húgysavszint a vérben);
- májkárosodás, amit a máj kisméretű ereinek elzáródása okoz (veno-okkluzív betegség);
- a tüdők nehézlégzést okozó működészavara (légzési elégtelenség);
- duzzanat és/vagy folyadék a tüdőkben (tüdővizenyő);
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség);
- a tüdők kóros röntgenlelete (tüdőinfiltrátumok);
- vérzés a tüdőből;
- az oxigénfelszívódás hiánya a tüdőben (hipoxia);
- kiemelkedő bőrkiütés (makulopapuláris kiütés);
- a csontsűrűség csökkenését, a csont meggyengülését, törékenyebbé válását és a törések valószínűségének fokozódását előidéző betegség (csonttritkulás);
- az injekció beadási helyén jelentkező reakció.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- erős fájdalom a csontokban, a mellkasban, a belekben vagy az ízületekben (sarlósejtes vérszegénység krízissel);
- a köszvényhez hasonló ízületi fájdalom és duzzanat (álköszvény);
- változás a szervezet folyadékháztartásának szabályozásában, ami duzzanatok keletkezését eredményezheti;
- a bőr ereinek gyulladása (után vaszkulitisz);
- lázzal járó szilvaszínű, a bőrből kiemelkedő, fájdalmas elváltozások a végtagokon, az arcon és a nyakon (Sweets-szindróma);
- a reumás ízületi gyulladás rosszabbodása;
- a vizelet szokatlan megváltozása;
- csökkent csontsűrűség;
- Az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladása, lásd 2. pont.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Grastofil-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

A Grastofil kivethető a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25°C-on) tartható egyszer, maximum 15 napos időtartamra, ami a feltüntetett lejárati időponton belül véget ér. Ha a Grastofil-t már kivették, és szobahőmérsékleten volt, akkor nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe. Azokat a Grastofil-fecskendőket, amelyeket 15 napnál hosszabb időre kivettek a hűtőszekrényből, nem szabad felhasználni, és a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint meg kell semmisíteni.

Ne alkalmazza a Grastofil-t, ha zavaros, elszíneződött, vagy részecskéket észlel benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Grastofil?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim. Az oldat 60 millió egység (ME) filgrasztimot (600 mikrogrammnak [μg] felel meg) tartalmaz milliliterenként. Minden egyes előretöltött fecskendő 30 ME (300 μg) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml oldatban.
- Egyéb összetevők a tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont: „Tudnivalók a Grastofil alkalmazása előtt”.

Milyen a Grastofil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Grastofil tiszta, színtelen oldatos injekció vagy infúzió. A hengeres részen 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással és túvel ellátott előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. Minden egyes előretöltött fecskendő 0,5 ml oldatot tartalmaz.

Grastofil 1 és 5 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CR Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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:+49/6101.603.0

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

Italia

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Szükség esetén a Grastofil 5%-os glükózoldatban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti végső koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációban adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

Öt százalékos glükózoldatban hígítva a Grastofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Grastofil 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben filgrasztim

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, vagy gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Grastofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Grastofil alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Grastofil-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Grastofil-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Grastofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Grastofil

A Grastofil hatóanyaga a filgrasztim. A Grastofil egy fehérvérsejt növekedési faktor (granulocita kolónia stimuláló faktor), és a citokineknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A növekedési faktorok olyan fehérjék, amelyek a szervezetben természetes módon is termelődnek, de biotechnológiai úton is előállíthatók gyógyszerként történő alkalmazásra. A Grastofil úgy hat, hogy több fehérvérsejt előállítására serkenti a csontvelőt.

A fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia) többféle okból is előfordulhat, aminek következtében a szervezet kevésbé ellenállóvá válik a fertőzésekkel szemben. A filgrasztim arra serkenti a csontvelőt (azt a szövetet, ahol az új vérsejtek termelődnek), hogy több fehérvérsejtet termeljen, amelyek segítenek a fertőzések leküzdésében.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Grastofil

Kezelőorvosa Grastofil-t írt fel Önnek, amelyet neutropénia kezelésére alkalmaznak. A neutropénia olyan állapot, amelyben a szervezet túl kevés neutrofil típusú fehérvérsejtet termel. A neutropénia lehet régóta fennálló állapot, amelyben a szervezet nem termel elegendő neutrofil sejtet, vagy okozhatják a daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek. Bizonyos esetekben az is előfordulhat, hogy a szervezet elegendő neutrofil sejtet termel, de kezelőorvosa a daganatos betegség kezelésének részeként növelni kívánja bizonyos típusú vérsejtek (CD34-sejtek) számát, és szeretné azokat kinyerni. A sejtek kinyerése az aferezis nevű eljárással történik. Miután megkapta az igen nagy adagú, daganatellenes kezelést, a kinyert sejteket visszaadják Önnek, hogy vérsejtszámai gyorsabban visszatérjenek az normál értékekre. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy miért szükséges a Grastofil-kezelés.

A Grastofil alkalmazható:

- a fehérvérsejtek számának növelésére kemoterápiás kezelést követően, a fertőzések megelőzése céljából;
- a fehérvérsejtek számának növelésére csontvelő-átültetést követően, a fertőzések megelőzése céljából;
- a fehérvérsejtek számának növelésére, amennyiben Ön súlyos, krónikus neutropéniában szenved, a fertőzések megelőzése céljából;
- előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, a fertőzések kockázatának csökkentése céljából;
- nagydózisú kemoterápiát megelőzően, abból a célból, hogy a csontvelőt több őssejt termelésére serkentse, amelyeket összegyűjtés után vissza lehet juttatni az Ön szervezetébe, miután a kezelést megkapta. A sejteket levehetik Öntől vagy egy donortól. Az őssejtek ezután visszakerülnek a csontvelőbe, és véresejteket termelnek.

2. Tudnivalók a Grastofil alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Grastofil-t

- ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Grastofil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt elkezdi a kezelést, tudassa kezelőorvosával, **ha az alábbiak közül valamelyik fennáll az Ön esetében:**

- csontritkulás (oszteoporózis),
- sarlósejtes vérszegénység, mivel a Grastofil sarlósejtes krízist okozhat.

A Grastofil-kezelés során azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön:

- hirtelen kialakuló allergiás tüneteket észlel, például kiütés, viszketés vagy csalánkiütés a bőrön, az arc, az ajkak, a nyelv vagy más testrészek duzzanata, légszomj, sípoló légzés vagy nehézlégzés, mivel ezek súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek (túlérzékenység),
- azt tapasztalja, hogy arca vagy bokája felpuffadt, vizelete véres vagy barnás, vagy ha a szokásosnál kevesebb vizeletet ürít (glomerulonefrítisz),
- fájdalmat érez a felhas bal oldalán, a bal bordaív alatt vagy a bal vállcsúcsban (ezek lépmeagnagyobbodás (szplenomegália) vagy esetleg lépperedés tünetei lehetnek),
- szokatlan vézést vagy véraláfutást észlel (ezek a vérlemezkeshám csökkenésének (trombocitopénia) tünetei lehetnek, mely a vér csökkent alvadási képességével jár).

Daganatos betegeknél és egészséges donoroknál ritkán az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladását jelentették. A tünetek közé tartozhat a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladási markerek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

Filgrasztim-kezelésre adott válaszreakció megszűnése

Amennyiben azt tapasztalja, hogy a filgrasztimkezelés hatása nem marad fenn vagy megszűnik, kezelőorvosa kivizsgálja ennek lehetséges okait, beleértve annak a lehetőségét, hogy szervezetében ellenanyagok képződtek, amelyek semlegesítik a filgrasztim hatását.

Lehetséges, hogy kezelőorvosa szorosan ellenőrizni kívánja az Ön állapotát, lásd a beteg tájékoztató 4. pontját.

Amennyiben Ön súlyos krónikus neutropéniában szenvedő beteg, fennállhat Önnél a vérrák (leukémia,

mielodiszpláziás szindróma [MDS]) kialakulásának kockázata. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mekkora Önnél a vérrák kialakulásának kockázata, és hogy milyen vizsgálatokat kell elvégezni. Amennyiben kialakul Önnél a vérrák, vagy nagy a valószínűsége a vérrák kialakulásának, nem alkalmazhatja a Grastofil-t, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja. Amennyiben Ön össejtdonor, 16 és 60 év között kell lennie.

Fokozott elővigyázatosság szükséges az egyéb, fehérvérsejtek képződését serkentő gyógyszerekkel kapcsolatosan

A Grastofil egy olyan gyógyszer-csoport egyik tagja, amely készítmények serkentik a fehérvérsejtek képződését. A kezelőorvosnak mindig pontosan fel kell jegyeznie, hogy Ön melyik gyógyszert alkalmazza.

Egyéb gyógyszerek és a Grastofil

Nem kaphat Grastofil-t a kemoterápiát megelőző 24 órában és az azt követő 24 órában.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Grastofil-t nem vizsgálták terhes és szoptató nőknél.

Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Ön:

- terhes vagy szoptat,
- fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy
- gyermeket szeretne.

Ha a Grastofil-kezelés alatt teherbe esik, értesítse kezelőorvosát.

Ha kezelőorvosa másképp nem tanácsolja, abba kell hagynia a szoptatást, ha Grastofil-t használ.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Grastofil kismértékben befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Miután megkapta a Grastofil-t, ajánlott megvárni, hogy érzi magát, mielőtt gépjárművet vezet vagy gépet kezel.

A Grastofil szorbitot tartalmaz

A Grastofil 50 ml szorbitot tartalmaz milliliterenként. A szorbit fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktóztoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktóztoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

A Grastofil nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Grastofil előretöltött fecskendő száraz természetes gumit tartalmaz

Az előretöltött fecskendő tüborítója száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latexszármazék), amely allergiás reakciót okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni a Grastofil-t?

A Grastofil-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészt.

A Grastofil szokásos adagját az Ön betegsége és testtömege határozza meg. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy mennyi Grastofil-t kell kapnia.

Adag

Grastofil és kemoterápiával kapcsolatos neutropénia (bizonyos fajta fehérvérsejt kórosan alacsony száma)

A szokásos adag napi 0,5 millió egység (5 mikrogramm) testtömeg-kilogrammonként. Ha például az Ön testtömege 60 kilogramm, akkor a napi adagja 30 millió egység (300 mikrogramm) lesz. A Grastofil-kezelés szokásos időtartama körülbelül 14 nap. Bizonyos típusú betegségek esetében azonban hosszabb, akár egy hónapig tartó kezelésre is szükség lehet.

Grastofil és a csontvelő átültetés

A szokásos kezdő adag naponta 1 millió egység (10 mikrogramm) testtömeg-kilogrammonként naponta infúzió formájában. Például, ha az Ön testsúlya 60 kg, az Ön napi adagja 60 millió egység (600 mikrogramm) lesz. Ön az első adag Grastofil-t rendes esetben legalább 24 órával a kemoterápiája után, és legalább 24 órával a csontvelő-transzplantáció után kapja meg. Kezelőorvosa ezután vérvizsgálatot végezhet, annak érdekében, hogy ellenőrizze a kezelés hatékonyságát és hogy megállapítsa mennyi ideig kell tartania a kezelésnek.

Grastofil és a súlyos krónikus neutropénia (bizonyos fajta fehérvérsejt kórosan alacsony száma)

A szokásos kezdő adag naponta 0,5 millió egység (5 mikrogramm) és 1,2 millió egység (12 mikrogramm) között van testtömeg kilogrammonként egyetlen vagy megosztott adagban. Kezelőorvosa ezután vérvizsgálatot végezhet, annak érdekében, hogy ellenőrizze a kezelés hatékonyságát, és megállapítsa az Ön számára legmegfelelőbb adagot. A neutropénia csökkentése hosszú távú Grastofil-kezelést igényel.

Grastofil és a neutropénia (bizonyos fajta fehérvérsejt kórosan alacsony száma), a HIV fertőzött betegeknél

A szokásos kezdő adag naponta 0,1 millió egység (1 mikrogramm) és 0,4 millió egység (4 mikrogramm) között van testtömeg kilogrammonként. Kezelőorvosa ezután rendszeres időközönként vérvizsgálatot végezhet, annak érdekében, hogy ellenőrizze a kezelés hatékonyságát. Amint a fehérvérsejtek száma visszatért a normális szintre, a kezelés gyakoriságát kevesebb, mint napi egyszeri adagra lehet csökkenteni. A vér normális fehérvérsejtszámának fenntartása érdekében hosszú távú Grastofil-kezelésre is szükség lehet.

Grastofil és perifériás vér őssejt-transzplantáció (őssejtek kinyerése a vérből csontvelő-átültetés céljára)

Ha Ön saját maga számára ad őssejteket, a szokásos adag naponta 0,5 millió egység (5 mikrogramm) és 1 millió egység (10 mikrogramm) között testtömeg kilogrammonként. Grastofil-kezelés legfeljebb 2 hétig tart. Kezelőorvosa vérvizsgálatok segítségével dönti el, hogy melyik a legalkalmasabb időpont az őssejtek begyűjtésére.

Ha Ön másnak ad őssejteket, a szokásos adag naponta naponta 1 millió egység (10 mikrogramm) testtömeg kilogrammonként. Grastofil kezelés 4-5 napig. Kezelőorvosa vérvizsgálatok segítségével dönti el, hogy melyik a legalkalmasabb időpont az őssejtek begyűjtésére.

Hogyan adják be a Grastofil-t?

A Grastofil-t általában naponta egyszeri injekcióban kell beadni a bőr alatti szövetbe (ezt szubkután injekciónak nevezik). Beadható naponta egyszeri lassú intravénás injekcióban is (ezt intravénás infúciónak nevezik).

Ha Ön ezt a készítményt bőr alá adott (szubkután) injekcióban kapja, kezelőorvosa javasolhatja, hogy tanulja meg beadni magának az injekciókat. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellátja Önt az ehhez szükséges útmutatásokkal (lásd alább a Grastofil injekció beadásával kapcsolatos információt). Enélkül a képzés nélkül ne próbálja meg beadni magának az injekciót. A szükséges információk egy része megtalálható a betegtájékoztató végén, de betegsége megfelelő kezeléséhez elengedhetetlen a szoros és állandó együttműködés a kezelőorvossal.

Mennyi ideig kell alkalmaznia a Grastofil-t?

A Grastofil-t addig kell alkalmaznia, amíg fehérvérsejtjeinek száma visszatér a normál szintre. Rendszeresen vérvizsgálatot fognak végezni Önnél a fehérvérsejtek számának ellenőrzése céljából. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy mennyi ideig kell a Grastofil-t alkalmaznia.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Grastofil-t a kemoterápiát kapó vagy nagyon alacsony fehérvérsejtszámú (neutropéniáa) gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák. A kemoterápiát kapó gyermekeknél és serdülőknél az adagolás megegyezik a felnőttekével.

Információ Grastofil injekció beadásáról

Ez a rész információkat tartalmaz arról, hogy miként adhatja be magának a Grastofil injekciót.

Fontos: ne próbálja meg beadni magának az injekciót, amíg kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg nem tanította rá.

A Grastofil-t közvetlenül a bőr alatti szövetbe kell befecskendezni. Ezt nevezik szubkután injekciónak.

Szükséges felszerelés

Ahhoz, hogy be tudja adni magának a szubkután injekciót, a következőkre lesz szüksége:

- egy új Grastofil előretöltött fecskendő és
- alkoholos törlők vagy bőrfertőtlenítésre alkalmas hasonló eszköz.

Mit kell tennem, mielőtt beadnám magamnak a Grastofil szubkután injekciót?

1. Vegye ki a fecskendőt a hűtőszekrényből. Hagyja a fecskendőt szobahőmérsékleten (15°C–25°C) körülbelül 30 percre, majd néhány percre óvatosan tartsa a kezében az előretöltött fecskendőt. Ez csökkenti az injekció okozta kellemetlenséget. Semmilyen más módon ne próbálja felmelegíteni a Grastofil-t (például ne tegye mikrohullámú sütőbe vagy forró vízbe).
2. Az előretöltött fecskendőt nem szabad felrázni.
3. Ne távolítsa el a tű védőborítását, amíg nem áll készen az injekció beadására.
4. Alaposan mosson kezet.
5. Keressen egy kényelmes, jól megvilágított, tiszta felületet, és helyezze rá az összes szükséges felszerelést elérhető távolságba.

Hogyan kell előkészítenem a Grastofil injekciót?

A Grastofil befecskendezése előtt a következőket kell tennie:

1. A tű elhajlításának megelőzése érdekében óvatosan, csavarás nélkül húzza le a tűről a

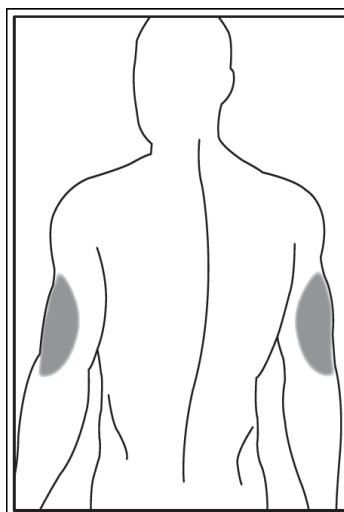
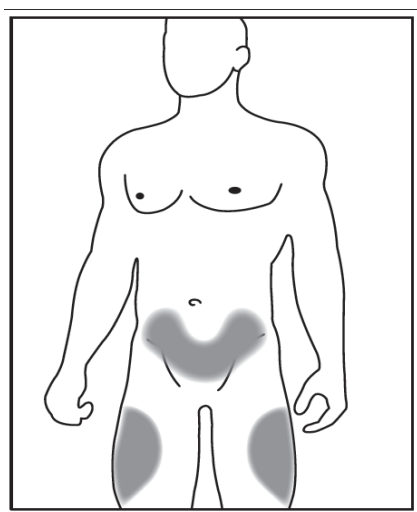
védőborítást.

2. Ne érintse meg a tűt, és ne nyomja meg a fecskendő dugattyúját.
3. Előfordulhat, hogy apró légbuborékok vannak az előretöltött fecskendőben. A befecskendezés előtt nem kell eltávolítani a légbuborékokat. A légbuborékok befecskendezése az injekcióval együtt ártalmatlan.
4. A Grastofil fecskendőjének hengerén beosztás található. Tartsa a fecskendőt a tűvel felfelé. Lassan nyomja felfelé a dugattyút addig a számig (ml-ben megadva), amely megfelel a kezelőorvosa által előírt Grastofil-adagnak.
5. Az előretöltött fecskendő most már használatra kész.

Hová kell beadnom az injekciót?

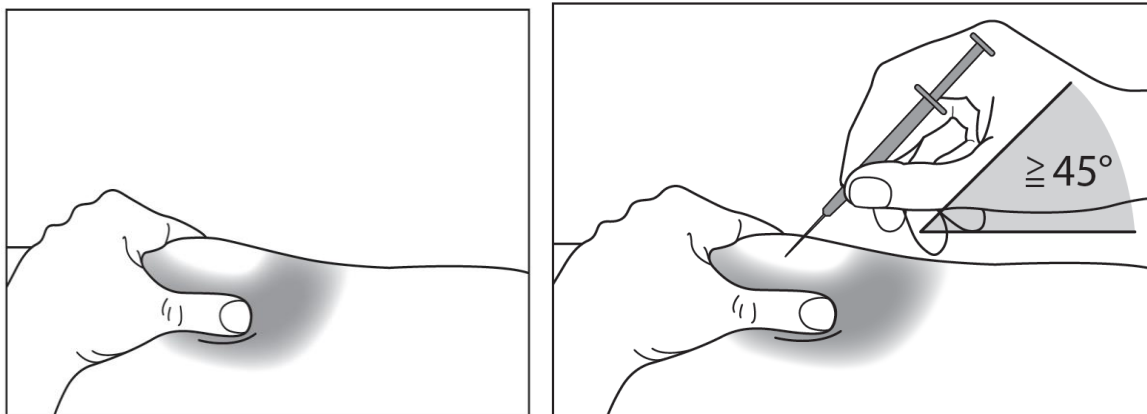
Az injekció beadására legalkalmasabb hely a comb felső része és a has. Ha valaki más adja be Önnek az injekciót, a felkar hátsó része is alkalmas hely lehet a befecskendezésre.

Ha a területen bőrpírt vagy fájdalmat észlel, megváltoztathatja az injekció beadási helyét.



Hogyan kell beadnom az injekciót?

1. Az alkoholos kendővel fertőtlenítse a bőrfelületet, majd csípje össze a bőrt a hüvelyk- és mutatóujja közé (anélkül, hogy szorítaná).
2. Teljesen szúrja be a tűt a bőrbe, ahogyan a gondozását végző egészségügyi szakember vagy kezelőorvosa mutatta.
3. Finoman húzza vissza a dugattyút, hogy ellenőrizze, nem szúrt-e át erezet. Ha a fecskendőben vért lát, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
4. Nyomja a dugattyút lassú, állandó nyomással, mindvégig összecsiszítva tartva a bőrt, amíg a fecskendő ki nem ürül.
5. Húzza ki a tűt, és engedje el az összecsiszított bőrt. Ne tegye vissza a tűvédőt a használt tűre, mert véletlenül megszúrhatja magát.
6. Ha vérfoltot észlel, óvatosan nyomjon rá egy vattalabdacsot vagy zsebkendőt. Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét. Szükség esetén ragtapasszal fedheti az injekció beadási helyét.
7. Minden egyes fecskendő csak egy injekció beadására használható. Ne használja fel a fecskendőben esetlegesen bennmaradt Grastofil-t.



Ne feledje: ha bármilyen problémája van, kérjen segítséget és tanácsot kezelőorvosától vagy gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Ha az előírtnál több Grastofil-t alkalmazott

Ha az előírtnál több Grastofil-t alkalmazott, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette alkalmazni Grastofil-t

Ha elfelejtett beadni egy injekciót, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott injekció pótlására. Keresse fel orvosát, hogy megbeszéljék, mikor kell beadnia magának a következő adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben az alábbiak előfordulnak a kezelés során, **azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha:

- gyengeséggel, vérnyomáseséssel, légzési nehézséggel, arcduzzanattal (anafilaxia), bőrkiütéssel, viszkető kiütéssel (csalánkiütés), arc-, ajak-, száj-, nyelv- vagy torokduzzanattal (angioödéma), illetve nehézlégzéssel (diszpnoé) járó allergiás reakciót tapasztal.
- köhög, láza és légzési nehézségei vannak (diszpnoé), mivel ezek az akut respiratorikus distressz szindróma (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS) jelei lehetnek
- vesekárosodása (glomerulonefritisz) alakul ki. Vesekárosodást figyeltek meg olyan betegeknél, akik filgrasztimot kaptak. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha azt tapasztalja, hogy arca vagy bokája felpuffadt, vizelete véres vagy barnás, vagy ha a szokásosnál kevesebb vizet ürít.
- az alább felsorolt mellékhatások bármelyikét, vagy ezek együttes jelentkezését tapasztalja:
 - duzzanat vagy puffedség, melyhez ritkább vizeletürítés társulhat, légzési nehézség, haspuffadás és teltségérzet, általános fáradtságérzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki.

Ezek a tünetek az úgynevezett „kapilláriszivárgás-szindróma” tünetei lehetnek. Ilyenkor a hajszálerekből a vér a testbe szivárog, és sürgős orvosi ellátásra van szükség.

- a következő tünetek bármelyikének együttes jelentkezését tapasztalja:
 - láz vagy hidegrázás vagy nagyfokú fázás, gyors szív működés, zavartság vagy dezorientáció, légszomj, rendkívül erős fájdalom vagy diszkomfort-érzés és nyirkos

vagy verejtékes bőr.

Ezek a teljes szervezetet érintő gyulladásos válasszal járó súlyos fertőzés, úgynevezett „szepszis” (más néven „vérmérgezés”) tünetei lehetnek, amely életveszélyes lehet, és sürgős orvosi ellátást igényel.

- fájdalmat érez a felhas bal oldalán, a bal bordaív alatt vagy a vállcsúcsban, mivel a léppel kapcsolatos probléma (lépmegnagyobbodás [szplenomegália] vagy léprepedés) állhat fenn Önnél.
- súlyos, krónikus neutropénia miatt kezelik, és vér van a vizeletében (hematuria). Kezelőorvosa rendszeresen vizeletvizsgálatot végeztethet, ha ezt a mellékhatást tapasztalja, vagy ha fehérje található a vizeletében (proteinuria).

A Grastofil egyik gyakori mellékhatása az izmokban vagy csontokban jelentkező fájdalom (muszkuloskeletális fájdalom), amely a szokásos fájdalomcsillapító gyógyszerekkel enyhíthető. Össejt- vagy csontvelőátültetésen áteső betegeknél a graft versus host betegség (GvHD) léphet fel, amely a donorsejtek reakciója az átültetett sejteket befogadó beteg szervezete ellen. Tünetei közé tartozik a tenyéren vagy a talpon megjelenő bőrkiütés, valamint a szájban, a bélben, a májban, a bőrön, a szemén, a tüdőn, a hüvelyben és az ízületekben keletkező fekélyek és sebek.

A normál össejtdonoroknál a fehérvérsejtszám megemelkedése (leukocitózis), valamint a vérlemezkeszám csökkenése tapasztalható, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vér (trombocitopénia). Ezeket kezelőorvosa ellenőrizni fogja.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- a vérlemezkeszám csökkenése, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vér (trombocitopénia);
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység);
- fejfájás;
- hasmenés;
- hányás;
- hányinger;
- szokatlan hajhullás vagy a haj megritkulása (alopécia);
- fáradtság (kimerültség);
- az emésztőcsatornát a szájnylástól a végbélnyílásig bélelő nyálkahártyán keletkező sebek és duzzanat (nyálkahártya-gyulladás);
- láz.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a tüdő gyulladása (hőrgyhurut);
- felső légúti fertőzés;
- húgyúti fertőzés;
- csökkent étvágy;
- álmatlanság (inszomnia);
- szédülés;
- csökkent érzékelés, főleg a bőrön (hipesztézia);
- bizsergő érzés vagy zsibbadás a kezekben, illetve lábakban (paresztézia);
- alacsony vérnyomás (hipotenzió);
- magas vérnyomás (hipertenzió);
- köhögés;
- vér felköhögése (hemoptoé);
- fájdalom a szájban és a torokban (orofaringeális fájdalom);
- orrvérzés (episztaxis);
- székrekedés;
- szájüregi fájdalom;
- májmegnagyobbodás (hepatomegália);
- bőrkiütés;

- bőrpír (eritéma);
- izomgörcs;
- fájdalmas vizeletürítés (dizúria);
- mellkasi fájdalom;
- fájdalom;
- általános gyengeség (aszténia);
- általános rossz közérzet;
- a kezek és lábak duzzanata (perifériás ödéma);
- a vérben található bizonyos enzimek szintjének megemelkedése;
- változások a vérkémiai értékekben;
- vérátömlesztéskor jelentkező reakció (transzfúziós reakció).

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek számának megemelkedése (leukocitózis);
- allergiás reakció (túlérzékenység);
- az átültetett csontvelő kilökődése (graft versus host betegség);
- magas húgysavszint a vérben, ami köszvényt okozhat (hiperurikémia) (emelkedett húgysavszint a vérben);
- májkárosodás, amit a máj kisméretű ereinek elzáródása okoz (veno-okkluzív betegség);
- a tüdők nehézlégzést okozó működészavara (légzési elégtelenség);
- duzzanat és/vagy folyadék a tüdőkben (tüdővizenyő);
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség);
- a tüdők kóros röntgenlelete (tüdőinfiltrátumok);
- vérzés a tüdőből;
- az oxigénfelszívódás hiánya a tüdőben (hipoxia);
- kiemelkedő bőrkiütés (makulopapuláris kiütés);
- a csontsűrűség csökkenését, a csont meggyengülését, törékenyebbé válását és a törések valószínűségének fokozódását előidéző betegség (csontritkulás);
- az injekció beadási helyén jelentkező reakció.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- erős fájdalom a csontokban, a mellkasban, a belekben vagy az ízületekben (sarlósejtes vérszegénység krízissel);
- a köszvényhez hasonló ízületi fájdalom és duzzanat (álköszvény);
- változás a szervezet folyadékháztartásának szabályozásában, ami duzzanatok keletkezését eredményezheti;
- a bőr ereinek gyulladása (után vaszkulitisz);
- lázzal járó szilvaszínű, a bőrből kiemelkedő, fájdalmas elváltozások a végtagokon, az arcon és a nyakon (Sweets-szindróma);
- a reumás ízületi gyulladás rosszabbodása;
- a vizelet szokatlan megváltozása;
- csökkent csontsűrűség;
- Az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladása, lásd 2. pont.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Grastofil-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

A Grastofil kivethető a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25°C-on) tartható egyszer, maximum 15 napos időtartamra, ami a feltüntetett lejárati időponton belül véget ér. Ha a Grastofil-t már kivették, és szobahőmérsékleten volt, akkor nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe. Azokat a Grastofil-fecskendőket, amelyeket 15 napnál hosszabb időre kivettek a hűtőszekrényből, nem szabad felhasználni, és a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint meg kell semmisíteni.

Ne alkalmazza a Grastofil-t, ha zavaros, elszíneződött, vagy részecskéket észlel benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Grastofil?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim. Az oldat 60 millió egység (ME) filgrasztimot (600 mikrogrammnak [μg] felel meg) tartalmaz milliliterenként. Minden egyes előretöltött fecskendő 48 ME (480 μg) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml oldatban.
- Egyéb összetevők a tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont: „Tudnivalók a Grastofil alkalmazása előtt”.

Milyen a Grastofil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Grastofil tiszta, színtelen oldatos injekció vagy infúzió. A hengeres részen 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással és túvel ellátott előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. Minden egyes előretöltött fecskendő 0,5 ml oldatot tartalmaz.

Grastofil 1 és 5 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CR Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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:+49/6101.603.0

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

Italia

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Szükség esetén a Grastofil 5%-os glükózoldatban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti végső koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációban adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

Öt százalékos glükózoldatban hígítva a Grastofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.