

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Grastofil 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre tirpalo yra 60 milijonų vienetų (MV) (atitinka 600 mikrogramų [μg] filgrastimo).

Kiekviename 0,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte yra 30 MV (300 mikrogramų) filgrastimo (600 mikrogramų/ml).

Filgrastimas yra rekombinantinis metionilintas žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, gaminamas *Escherichia coli* (BL21) ląstelėse, panaudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mg sorbitolio (E420) (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Grastofil skirtas neutropenijos trukmei ir febrilinės neutropenijos dažniui mažinti pacientams, gydomiems įprastiniais citotoksinais chemoterapiniais preparatais nuo vėžio (išskyrus lėtinę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinius sindromus), bei neutropenijos trukmei mažinti pacientams, kuriems, persodinus kaulų čiulpus po mieloabliacinio gydymo, yra didesnė ilgalaikės sunkios neutropenijos rizika.

Grastofil saugumas ir veiksmingumas suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams, gydomiems citotoksine chemoterapija, yra panašūs.

Grastofil skirtas periferinio kraujo kamieninių ląstelių (PKKL) mobilizacijai.

Grastofil skirtas ilgalaikio gydymo metu neutrofilų kiekiui didinti bei su infekcija susijusių reiškinų dažniui bei trukmei mažinti sunkia įgimta, cikline arba idiopatine neutropenija sergantiems suaugusiesiems ar vaikams, kurių absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ir kuriems buvo sunkios arba pasikartojančios infekcinės ligos.

Grastofil skirtas nuolatinei neutropenijai (ANS mažesnis arba lygus $1,0 \times 10^9/l$) gydyti pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcija, siekiant sumažinti bakterinių infekcijų riziką tuo atveju, jei kiti neutropenijos gydymo būdai netinka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Grastofil galima pradėti tik bendradarbiaujant su onkologijos centru, kurio personalas turi patirties ir gydymo granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (G-KSF), ir hematologijoje, bei kuris turi būtinas diagnostines priemones. Mobilizacijos ir aferezės procedūros turi būti atliekamos bendradarbiaujant su onkologijos-hematologijos centru, kurio personalas turi pakankamai patirties šioje srityje ir kuriame gali būti tinkamai atliekamas kraujodaros kamieninių ląstelių stebėjimas.

Įprastinė citotoksinė chemoterapija

Dozavimas

Rekomenduojama Grastofil dozė yra 0,5 MV/kg kūno svorio per parą (5 mikrogramai/kg kūno svorio per parą). Pirmąją Grastofil dozę reikia vartoti praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po citotoksinės chemoterapijos. Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu po oda buvo leidžiama 230 mikrogramų/m² kūno paviršiaus per parą (nuo 4 iki 8,4 mikrogramo/kg kūno svorio per parą) dozė.

Grastofil reikia vartoti kasdien, kol praeis numatomas didžiausias neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir jų kiekis vėl taps normalus. Tikėtina, kad po įprastinės solidinių navikų, limfomų ir limfoidinės leukemijos chemoterapijos šie kriterijai bus pasiekti per 14 gydymo dienų. Po indukcinio ir konsolidacinio ūminės mieloidinės leukemijos gydymo šiuo vaistu gali tekti gydyti daug ilgiau (iki 38 dienų), priklausomai nuo vartotų citotoksinių chemoterapinių preparatų grupės, dozės ir schemos.

Pacientams, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija, laikinas neutrofilų skaičiaus padidėjimas paprastai stebimas praėjus 1-2 dienoms nuo gydymo Grastofil pradžios. Vis dėlto norint pasiekti ilgalaikį terapinį atsaką, gydymo Grastofil negalima nutraukti, kol nepraeis didžiausias neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir vėl nesunormalūs neutrofilų kiekis. Per anksti, t. y. nesulaukus tikėtino didžiausio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo, gydymą Grastofil nutraukti nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Grastofil galima kasdien leisti po oda arba kasdien per 30 minučių suleisti infuzija į veną, praskiedus 5% gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių). Daugumoje atvejų vaistinį preparatą pageidautina leisti po oda. Kai kurie vienkartinės dozės tyrimo rezultatai rodo, kad į veną suleistas vaistinis preparatas gali veikti trumpiau. Klinikinė šių duomenų reikšmė, gydant kartotinėmis dozėmis, neaiški. Vartojimo būdą reikia rinktis pagal individualias klinικές aplinkybes.

Pacientams, kuriems prieš kaulų čiulpų transplantaciją taikomas mieloabliacinis gydymas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Grastofil dozė yra 1,0 MV/kg kūno svorio per parą (10 mikrogramų/kg kūno svorio per parą). Pirmąją Grastofil dozę reikia skirti praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms nuo citotoksinės chemoterapijos ir ne mažiau kaip 24 valandoms nuo kaulų čiulpų infuzijos.

Kai tik didžiausias neutrofilų skaičiaus sumažėjimas praeina, Grastofil paros dozę reikia nustatyti atsižvelgiant į neutrofilų atsaką.

Absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)	Grastofil dozės koregavimas
ANS > 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dienas iš eilės	Sumažinti iki 0,5 MV/kg kūno svorio per parą (5 mikrogramai/kg kūno svorio per parą)
Po to, jei ANS išlieka > 1,0 x 10 ⁹ /l dar 3 dienas iš eilės	Grastofil nebegydyti
Jei gydymo laikotarpiu ANS sumažėja iki < 1,0 x 10 ⁹ /l, Grastofil dozė vėl didinama taip, kaip nurodyta pirmiau	
ANS – absoliutus neutrofilų skaičius	

Vartojimo metodas

Grastofil galima leisti 30 minučių arba 24 valandų infuzija į veną arba nepertraukiama 24 valandų infuzija po oda. Grastofil reikia praskiesti 20 ml 5% gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Periferinio kraujo kamieninių ląstelių (PKKL) mobilizacijai pacientams, kuriems po mielosupresinės arba mieloabliacinės terapijos atliekama autologinių PKKL transplantacija

Dozavimas

Rekomenduojama Grastofil dozė PKKL mobilizacijai, kai gydoma tik juo, yra 1,0 MV/kg kūno svorio per parą (10 mikrogramų/kg kūno svorio per parą) 5-7 dienas iš eilės. Leukaferozės atlikimo laiką galima pakoreguoti iki vienos ar dviejų leukaferozių 5-ąją ir 6-ąją gydymo dieną, kurių dažnai pakanka. Kitomis aplinkybėmis gali prireikti papildomų leukaferozių. Grastofil dozavimo negalima keisti iki paskutinės leukaferozės.

Rekomenduojama Grastofil dozė PKKL mobilizacijai po mielosupresinės chemoterapijos yra 0,5 MV/kg kūno svorio (5 mikrogramai/kg kūno svorio per parą). Ją reikia vartoti kasdien nuo pirmosios dienos po chemoterapijos pabaigos iki tol, kol praeis tikėtinas didžiausias neutrofilų kiekio sumažėjimas ir jų skaičius taps normalus. Leukaferozė turi būti atliekama tuo laikotarpiu, kai ANS didėja nuo $< 0,5 \times 10^9/l$ iki $> 5 \times 10^9/l$. Pacientams, kuriems nebuvo taikyta ekstensyvi chemoterapija, dažnai pakanka vienos leukaferozės. Kitomis aplinkybėmis rekomenduojama atlikti papildomas leukaferozes.

Vartojimo metodas

Grastofil PKKL mobilizacijai, kai gydoma tik juo

Grastofil galima leisti 24 valandų nepertraukiama infuzija po oda arba injekcija po oda. Grastofil reikia praskiesti 20 ml 5% gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Grastofil PKKL mobilizacijai po mielosupresinės terapijos

Grastofil leidžiamas po oda.

Sveikiems donorams, kuriems atliekama PKKL mobilizacija prieš alogeninių PKKL transplantacija

Dozavimas

Sveikų donorų PKKL mobilizacijai prieš alogeninę PKKL transplantaciją Grastofil dozė yra 1,0 MV/kg/per parą (10 mikrogramų/kg kūno svorio per parą) 4-5 dienas iš eilės. Leukaferozę reikia pradėti 5-ąją dieną ir, jei reikia, tęsti iki 6-osios dienos, siekiant surinkti 4×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg recipiento kūno svorio.

Vartojimo metodas

Grastofil leidžiamas po oda.

Pacientams, sergantiems sunkia lėtine neutropenija (SLN)

Dozavimas

Įgimta neutropenija: rekomenduojama pradinė dozė yra 1,2 MV/kg kūno svorio per parą (12 mikrogramų/kg kūno svorio per parą). Ji suleidžiama per vieną kartą ar per kelis kartus.

Idiopatinė ar ciklinė neutropenija: rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 MV/kg kūno svorio per parą (5 mikrogramai/kg kūno svorio per parą). Ji suleidžiama per vieną kartą ar per kelis kartus.

Dozės koregavimas. Grastofil reikia vartoti injekcija po oda kasdien, kol neutrofilų skaičius taps ir išliks didesnis nei $1,5 \times 10^9/l$. Pasireiškus tokiam atsakui, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą dozę, palaikančią šį lygį. Pakankamam neutrofilų kiekiui palaikyti reikalingas ilgalaikis kasdienis gydymas. Po vienos ar dviejų gydymo savaitių pradinę dozę galima du kartus padidinti arba sumažinti, atsižvelgiant į paciento atsaką. Toliau dozė turi būti individualiai koreguojama kas 1-2 savaites, kad vidutinis neutrofilų skaičius išliktų tarp $1,5 \times 10^9/l$ ir $10 \times 10^9/l$. Greičiau dozę galima didinti pacientams, sergantiems sunkia infekcine liga. Klinikinių tyrimų metu 97% pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, visišką atsaką sukėlė $\leq 2,4$ MV/kg kūno svorio per parą (24 mikrogramai/kg kūno svorio per parą) dozė. Nenustatyta, ar saugu ilgai vartoti didesnę kaip 2,4 MV/kg kūno svorio per parą (24 mikrogramai/kg kūno svorio per parą) Grastofil dozę pacientams, sergantiems SLN.

Vartojimo metodas

Įgimta, idiopatinė arba ciklinė neutropenija: Grastofil leidžiamas po oda.

ŽIV infekuotiems pacientams

Dozavimas

Neutropenijos gydymas

Rekomenduojama pradinė Grastofil dozė yra 0,1 MV/kg kūno svorio per parą (1 mikrogramas/kg kūno svorio per parą). Ją reikia didinti iki didžiausios 0,4 MV/kg kūno svorio per parą (4 mikrogramai/kg kūno svorio per parą) dozės kol pasiekiamas normalus absoliutus neutrofilų skaičius ir toliau palaikomas ($ANS > 2,0 \times 10^9/l$). Klinikinių tyrimų duomenimis, $> 90\%$ pacientų pasireiškė atsakas į šias dozes, o neutropenija išnyko per laikotarpį, kurio mediana buvo 2 dienos.

Nedideliame skaičiui pacientų ($< 10\%$) reikėjo iki 1,0 MV/kg kūno svorio per parą (10 mikrogramų/kg kūno svorio per parą) dozės, kad atsistatytų normalus neutrofilų skaičius.

Normalaus neutrofilų skaičiaus palaikymas

Neutropeniją pašalinus, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą vaistinio preparato dozę normaliam neutrofilų skaičiui palaikyti. Rekomenduojama pradėti gydyti kas antra diena vartojama 30 MV (300 mikrogramų) paros dozė. Ją gali tekti koreguoti, atsižvelgiant į paciento ANS, kad neutrofilų kiekis išliktų $> 2,0 \times 10^9/l$. Klinikinių tyrimų metu $ANS > 2,0 \times 10^9/l$ palaikyti reikėjo vartoti 30 MV (300 mikrogramų) paros dozę 1-7 dienas per savaitę. Dozės vartojimo dažnio mediana buvo 3 dienos per savaitę. Gali tekti ilgai gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kad ANS išliktų $> 2,0 \times 10^9/l$.

Vartojimo metodas

Neutropenijos pašalinimas arba normalaus neutrofilų skaičiaus palaikymas: Grastofil leidžiamas po oda.

Specialių grupių pacientai

Senyvi pacientai

Klinikiniuose filgrastimo tyrimuose dalyvavo tik nedaug senyvo amžiaus pacientų, tačiau specialių tyrimų neatlikta šioje grupėje, todėl specifinių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Pacientai, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Filgrastimo poveikio pacientams, kuriems yra sunkus inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, tyrimai parodė, kad jų organizme vaistinio preparato farmakokinetikos ir farmakodinamikos pobūdis yra panašus kaip ir pacientų, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali. Minėtiems pacientams dozės keisti nebūtina.

Vaikai, sergantys SLN ir vėžiu

Šešiasdešimt penki procentai pacientų, gydytų pagal SLN tyrimų programą, buvo jaunesni nei 18 metų. Šios amžiaus grupės pacientų, kurių dauguma sirgo įgimta neutropenija, gydymo

veiksmingumas buvo neabejotinas. Vaikams, gydytiems nuo sunkios lėtinės neutropenijos, vaistinio preparato saugumo skirtumų nenustatyta.

Vaikų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad filgrastimo saugumas ir veiksmingumas suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams, gydomiems citotoksine chemoterapija, yra panašūs.

Dozių rekomendacijos vaikams yra tokios pat, kaip ir suaugusiesiems, gydomiems mielosupresine citotoksine chemoterapija.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento ligos dokumentuose turi būti aiškiai užrašytas suvartoto vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, taikomos visoms indikacijoms

Padidėjęs jautrumas

Buvo pranešta apie padidėjusį jautrumą, įskaitant anafilaksines reakcijas, pasireiškusias gydymo filgrastimu pradžioje ar vėlesniais gydymo etapais. Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas padidėjęs jautrumas, reikia visam laikui nutraukti gydymą filgrastimu. Filgrastimo negalima skirti pacientams, kuriems yra padidėjęs jautrumas filgrastimui ar pegfilgrastimui.

Plaučių nepageidaujamos reakcijos

Po G-KSF vartojimo nustatytos plaučių nepageidaujamos reakcijos, ypač intersticinė plaučių liga. Pacientams, kuriems neseniai buvo infiltratų plaučiuose ar kurie neseniai sirgo plaučių uždegimu, tokių reakcijų rizika gali būti didesnė. Plaučių sutrikimo simptomai, pvz., kosulys, karščiavimas ir dusulys, kartu su rentgenu nustatomais plaučių infiltratais bei kvėpavimo funkcijos pablogėjimu gali būti pirmieji ūminio kvėpavimo sutrikimo sindromo (ŪKSS, angl., *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*) požymiai. Filgrastimo vartojimą reikia nutraukti ir skirti tinkamą gydymą.

Glomerulonefritas

Gauta pranešimų apie glomerulonefrito atvejus filgrastimą ir pegfilgrastimą vartojantiems pacientams. Apskritai glomerulonefrito reiškiniai išnyko sumažinus dozę arba nutraukus filgrastimo ir pegfilgrastimo vartojimą. Rekomenduojama stebėti šlapimo tyrimus.

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Skyrus granulocitų koloniją stimuliuojantį faktorių, pastebėtas kapiliarų pralaidumo sindromas, galintis sukelti pavojų gyvybei, jei gydymas uždelsiamas, kuriam būdinga hipotonija, hipoalbuminemija, edema ir hemokonzentracija. Pacientus, kuriems pasireiškia kapiliarų pralaidumo sindromas, reikia atidžiai stebėti ir skirti įprastą simptominį gydymą, gali prireikti ir intensyvios priežiūros (žr. 4.8 skyrių).

Splenomegalija ir blužnies plyšimas

Pacientams ir sveikiems donorams po filgrastimo vartojimo nustatyta paprastai besimptomų splenomegalijos atvejų ir blužnies plyšimo atvejų. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai baigėsi mirtimi. Todėl būtina atidžiai stebėti blužnies dydį (pvz., tiriant kliniškai bei ultragarsu). Reikia pagalvoti apie blužnies plyšimo diagnozę donorams ir (arba) pacientams, besiskundžiantiems skausmu viršutinės pilvo dalies kairėje pusėje arba peties viršutinėje dalyje. Pastebėta, kad sumažinus filgrastimo dozę, blužnies didėjimas sulėtėja arba sustoja, o 3% pacientų blužnį reikėjo pašalinti.

Piktybinių ląstelių dauginimasis

Granulocitų koloniją stimuliuojantis faktorius gali skatinti mieloidinių ląstelių dauginimąsi *in vitro*, galima pastebėti panašų poveikį *in vitro* ir kai kurioms nemieloidinėms ląstelėms.

Mielodisplazijos sindromas arba lėtinė mieloidinė leukemija

Gydymo filgrastimu saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems mielodisplazijos sindromu arba lėtine mieloidine leukemija, neištirti. Šiomis ligomis sergančių pacientų filgrastimu gydyti negalima. Būtina ypač atidžiai diferencijuoti lėtinės mieloidinės leukemijos blastinę transformaciją nuo ūminės mieloidinės leukemijos.

Ūminė mieloidinė leukemija

Kadangi nepakanka saugumo ir veiksmingumo duomenų, pacientams, sergantiems antrine ŪML, filgrastimą reikia skirti atsargiai. Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas, gydant *de novo* ŪML sergančius < 55 metų pacientus su palankiais citogenetikos rodikliais [t(8;21), t(15;17) ir inv(16)], neištirti.

Trombocitopenija

Filgrastimą vartojantiems pacientams pasireiškė trombocitopenija. Reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių, ypač pirmąsias gydymo filgrastimu savaites. Jeigu sunkia lėtine neutropenija sergantiems pacientams pasireiškia trombocitopenija (trombocitų skaičius < 100 x 10⁹/l), reikia apsvarstyti, ar reikia laikinai nutraukti gydymą filgrastimu, ar sumažinti jo dozę.

Leukocitozė

100 x 10⁹/l ar didesnis leukocitų skaičius buvo nustatytas mažiau kaip 5% vėžiu sergančių pacientų, vartojusių didesnes kaip 0,3 MV/kg kūno svorio per parą (3 μg/kg kūno svorio per parą) filgrastimo dozes. Nepageidaujamo poveikio, tiesiogiai susijusio su šio laipsnio leukocitoze, nepastebėta. Tačiau, atsižvelgiant į galimą riziką, susijusią su sunkia leukocitoze, gydant filgrastimu reikia reguliariai tikrinti leukocitų skaičių. Jei leukocitų skaičius viršija 50 x 10⁹/l, po tikėtino didžiausio neturofilų skaičiaus sumažėjimo gydymą filgrastimu būtina nedelsiant nutraukti. Vartojant PKKL mobilizacijai, jo vartojimą reikia nutraukti ar sumažinti dozę tuo atveju, jei leukocitų skaičius padidėja iki > 70 x 10⁹/l.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visų gydomųjų baltymų, yra imunogeniškumo pavojus. Antikūnų prieš filgrastimą atsiradimo dažnis paprastai yra mažas. Kaip ir tikimasi vartojant visų biologinių preparatų, atsiranda surišiančių antikūnų; tačiau šiuo metu jie nėra siejami su neutralizuojančiu poveikiu.

Aortitas

Užregistruota atvejų, kai, pavartojus G-CSF, sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems vėžiu, pasireiškė aortitas. Pasireiškė tokie simptomai kaip karščiavimas, pilvo skausmas, negalavimas, nugaros skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai (pvz., C-reaktyvaus baltymo kiekis ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius). Daugeliu atvejų aortitas diagnozuotas atlikus kompiuterinės tomografijos tyrimą ir paprastai praedavo nustojus vartoti G-CSF. Taip pat žr. 4.8 skyrių.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, susijusios su lydinčiomis ligomis

Specialios atsargumo priemonės pjautuvine anemija sergantiems pacientams ir šios ligos geno nešiotojams

Pjautuvine anemija sergantiems pacientams ir šios ligos geno nešiotojams filgrastimo vartojimas sukėlė ligos krizę, kuri kartais buvo mirtina. Gydytojai pjautuvine anemija sergantiems pacientams ir šios ligos geno nešiotojams filgrastimą turi skirti atsargiai.

Osteoporozė

Pacientams, sergantiems osteoporozę sukeliančia kaulų liga ir be pertraukos ilgiau kaip 6 mėnesius gydomiems filgrastimu, gali prireikti tirti kaulų tankį.

Specialios atsargumo priemonės pacientams, sergantiems vėžiu

Filgrastimo negalima vartoti norint padidinti citotoksinių chemoterapinių vaistinių preparatų dozes daugiau negu nurodyta nustatytoje dozavimo schemose.

Rizika, susijusi su chemoterapinių preparatų dozės didinimu

Ypatingo atsargumo reikia laikytis gydant pacientus didelėmis chemoterapinių vaistinių preparatų dozėmis, nes neįrodyta, kad toks gydymas pagerintų naviko pasekmes, o didesnės chemoterapinių vaistinių preparatų dozės gali sustiprinti toksinį poveikį, įskaitant poveikį širdžiai, plaučiams, nervų sistemai ir odai (vadovaukitės konkrečiau naudojamam chemoterapinio vaistinio preparato skyrimo informacijai).

Chemoterapijos poveikis eritrocitams ir trombocitams

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinės chemoterapijos sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Dėl galimai didesnių chemoterapinių preparatų dozių (pvz., visos paskirtos gydymo schemos dozės) pacientui gali kilti didesnė trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai tikrinti trombocitų skaičių ir hematokrito rodiklį. Specialių apsaugos priemonių reikia skiriant monoterapiją ar kompleksinį gydymą chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, sukeliančiais sunkią trombocitopeniją.

Įrodyta, kad vartojant filgrastimu mobilizuotas PKKL, sumažėja po mielosupresinės ar mieloabliacinės chemoterapijos pasireiškiančios trombocitopenijos sunkumas ir trukmė.

Kitos specialios atsargumo priemonės

Pacientams, kuriems labai sumažėjęs mieloidinių kamieninių ląstelių kiekis, filgrastimo poveikis netirtas. Filgrastimas pirmiausiai veikia neutrofilų kamienines ląsteles, skatindamas jas didinti neutrofilų kiekį. Vadinasi, pacientams, kuriems kamieninių ląstelių kiekis sumažėjęs (pvz., taikant ekstensyvų spindulinį arba chemoterapinį gydymą arba tada, kai navikas infiltruoja kaulų čiulpus), neutrofilų atsakas gali būti mažesnis.

Pacientams, kuriems skirta didelių dozių chemoterapija ir po jos atlikta transplantacija, retai pasitaikė kraujagyslių sutrikimų, įskaitant venų okliuzinę ligą, ir skysčių tūrio pokyčius.

Yra duomenų apie transplantato prieš šeiminingą ligos (TpŠL) ir mirties atvejus pacientams, gydytiems G-KSF po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos (žr. 4.8 ir 5.1 skyrių).

Kaulų čiulpų hemopoezinio aktyvumo padidėjimas dėl reakcijos į gydymą augimo faktoriumi siejamas su laikiniais nenormaliais kaulų pokyčiais vaizdiniuose tyrimuose. Į tai reikia atsižvelgti vertinant kaulų vaizdinių tyrimų rezultatus.

Specialios atsargumo priemonės pacientams, kuriems taikoma PKKL mobilizacija

Mobilizacija

Dviejų rekomenduojamų mobilizacijos metodų (vartojant vien filgrastimą arba kartu skiriant mielosupresinę chemoterapiją) palyginimų perspektyviniu atsitiktiniu būdu toje pačioje pacientų populiacijoje nėra atlikta. Skirtumų tarp atskirų pacientų ir CD34⁺ ląstelių laboratorinių tyrimų rodiklių laipsnis rodo, kad tiesiogiai palyginti skirtingus tyrimus sudėtinga. Todėl sunku rekomenduoti optimalų metodą. Renkantis mobilizacijos metodą, reikia atsižvelgti į bendrus konkrečiau paciento gydymo tikslus.

Ankstesnė citotoksinių vaistinių preparatų ekspozicija

Pacientams, kuriems buvo taikomas labai ekstensyvus mielosupresinis gydymas, PKKL mobilizacija gali būti nepakankama, kad būtų užtikrintas mažiausias rekomenduojamas jų kiekis ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ ląstelių/kg) arba trombocitų atsistatymo iki tokio pat lygio pagreitėjimas.

Kai kurie citotoksiniai vaistiniai preparatai pasižymi ypatingu toksiniu poveikiu hemopoezinėms

kamieninėms ląstelėms, todėl gali neigiamai veikti kamieninių ląstelių mobilizaciją. Vaistiniai preparatai, tokie kaip melfalanas, karmustinas (BCNU) ir karboplatina, vartojami ilgai prieš kamieninių kraujo ląstelių mobilizaciją, gali sumažinti gaunamą kamieninių ląstelių kiekį. Tačiau nustatyta, kad melfalano, karboplatinės arba BCNU derinys su filgrastimu veiksmingai skatina kamieninių ląstelių mobilizaciją. Numatant atlikti periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantaciją, patariama kamieninių ląstelių mobilizaciją planuoti gydymo kurso pradžioje. Ypatingą dėmesį reikia atkreipti į mobilizuotų kamieninių ląstelių skaičių tokiems pacientams prieš gydymą didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis. Jei pagal pirmiau nurodytus kriterijus mobilizuotų ląstelių skaičius yra nepakankamas, reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus, kuriems nereikia kamieninių ląstelių.

Mobilizuotų kamieninių ląstelių kiekio įvertinimas

Apskaičiuojant mobilizuotų kamieninių ląstelių kiekį filgrastimu gydytiems pacientams, ypatingą dėmesį reikia skirti skaičiavimo metodui. CD34⁺ ląstelių skaičiaus nustatymo srovine citometrija rezultatai priklauso nuo naudojamo tikslaus metodo, todėl rekomenduojamą skaičių, paremtą kitose laboratorijose atliktais tyrimais, reikia interpretuoti atsargiai.

Atlikus ryšio tarp reinfuzuotų CD34⁺ ląstelių skaičiaus ir trombocitų atsistatymo greičio po didelių dozių chemoterapijos statistinę analizę, nustatytas sudėtingas, bet tolygus ryšys.

Rekomenduojamas mažiausias CD34⁺ ląstelių kiekis $\geq 2,0 \times 10^6$ ląstelių/kg yra paremtas paskelbta klinicine patirtimi, lemiančia pakankamą kraujo sudėties atsistatymą. Atrodo, kad didesnis už minėtą mažiausią kiekis koreliuoja su greitesniu atsistatymu, o mažesnis – su lėtesniu.

Specialios atsargumo priemonės sveikiems donorams, kuriems taikoma periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija

Sveikiems donorams PKKL mobilizacija tiesioginės klinikinės naudos neduoda, ir ji taikytina tik planuojant atlikti alogeninių kamieninių ląstelių transplantaciją.

PKKL mobilizaciją galima atlikti tik donorams, kurie atitinka įprastus klinisinius ir laboratorinius tinkamumo kamieninių ląstelių donorystei kriterijus, ypač atkreipiant dėmesį į kraujo rodiklius ir infekcines ligas.

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 16 metų ir vyresniems kaip 60 metų sveikiems donorams neįvertinti.

Laikina trombocitopenija (trombocitų skaičius $< 100 \times 10^9/l$) buvo stebėta 35% tirtų asmenų po filgrastimo vartojimo ir leukaferozės. Iš jų dviem asmenims, turbūt dėl leukaferozės procedūros, trombocitų kiekis sumažėjo iki $< 50 \times 10^9/l$.

Jeigu reikia daugiau nei vienos leukaferozės, ypatingą dėmesį reikia skirti donorams, kurių trombocitų skaičius prieš leukaferozę yra $< 100 \times 10^9/l$. Paprastai leukaferozės negalima atlikti, jeigu trombocitų skaičius yra $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferozės negalima atlikti donorams, gydomiems antikoagulantais arba turintiems hemostazės sutrikimų.

Donorus, kurie G-KSF gydomi dėl PKKL mobilizacijos, reikia stebėti tol, kol sunormalėja kraujo rodikliai.

Sveikiems donorams buvo stebėti laikini citogenetiniai pakitimai po G-KSF vartojimo. Šių pakitimų reikšmė nėra aiški. Tačiau negalima atmesti piktybinio mieloidinio klonų skatinimo rizikos. Aferezės centrums rekomenduojama sistemingai registruoti ir stebėti kamieninių ląstelių donorus bent 10 metų, kad būtų galima užtikrinti ilgalaikio saugumo duomenų kontroliavimą.

Specialios atsargumo priemonės alogeninių PKKL, mobilizuotų filgrastimu, recipientams

Šiuo metu turimi duomenys rodo, kad alogeninių PKKL ir recipientų imunologinė sąveika gali būti susijusi su didesne ūminės ir lėtinės TpŠL rizika, lyginant su kaulų čiulpų transplantacija.

Specialios atsargumo priemonės pacientams, sergantiems SLN

Filgrastimu negalima gydyti pacientų, sergančių sunkia įgimta neutropenija, kuriems pasireiškia leukemija arba yra leukemijos progresavimo požymių.

Bendras kraujo tyrimas

Galimi ir kitokie kraujo ląstelių kiekio pokyčiai, įskaitant anemiją ir trumpalaikį mieloidinių kamieninių ląstelių kiekio padidėjimą, todėl reikia atidžiai stebėti kraujo ląstelių skaičių.

Transformacija į leukemiją arba mielodisplazinį sindromą

Ypač atidžiai reikia diagnozuoti sunkią lėtinę neutropeniją, siekiant atskirti šią ligą nuo kitų kraujodaros ligų, pvz., aplazinės anemijos, mielodisplazijos ir mieloidinės leukemijos. Prieš gydymą turi būti atliktas bendras kraujo tyrimas, įskaitant leukocitų formulės bei trombocitų skaičiaus nustatymą, ir įvertinta kaulų čiulpų morfologija bei kariotipas.

Klinikinių tyrimų metu filgrastimu gydytiems pacientams, sergantiems SLN, retai (maždaug 3%) pasireiškė mielodisplazijos sindromas (MDS) ar leukemija. Tai pastebėta tik pacientams, sergantiems įgimta neutropenija. MDS ir leukemija yra įprastos šios ligos komplikacijos ir jų ryšys su gydymu filgrastimu abejotinas. Maždaug 12% pacientų, kuriems pradinio citogenetinio tyrimo rezultatai buvo normalūs, vėliau kartotinio įprastinio įvertinimo metu buvo nustatyti pokyčiai, įskaitant 7-osios chromosomos monosomiją. Dar nežinoma, ar ilgalaikis pacientų, sergančių SLN, gydymas gali sukelti citogenetinių pokyčių, MDS arba leukeminę transformaciją. Tokiems pacientams rekomenduojama reguliariai (maždaug kas 12 mėnesių) atlikti morfologinius ir citogenetinius kaulų čiulpų tyrimus.

Kitos specialios atsargumo priemonės

Reikia paneigti trumpalaikės neutropenijos priežastis, pvz., virusinę infekciją.

Dažnai nustatyta hematurija, nedaugeliui pacientų pasireiškė proteinurija. Norint stebėti šią komplikaciją, būtina reguliariai tirti šlapimą.

Vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas naujagimiams ir pacientams, sergantiems autoimunine neutropenija, neištirti.

Specialios atsargumo priemonės ŽIV infekuotiems pacientams

Bendras kraujo tyrimas

Reikia atidžiai stebėti ANS, ypač pirmąsias gydymo filgrastimu savaites. Kai kuriems pacientams gydymo atsakas pasireiškia labai greitai ir neutrofilų skaičius ženkliai padidėja jau po pradinės filgrastimo dozės. Pirmąsias 2-3 gydymo filgrastimu dienas rekomenduojama kiekvieną dieną nustatyti ANS. Toliau ANS rekomenduojama matuoti ne rečiau kaip du kartus per savaitę pirmąsias dvi gydymo savaites ir bent kartą per savaitę arba kas antrą savaitę palaikomojo gydymo metu. Vartojant su pertraukomis 30 MV (300 mikrogramų) filgrastimo paros dozę, ilgainiui paciento ANS gali labai svyruoti. Norint nustatyti paciento mažiausią ANS arba ANS didžiausio sumažėjimo metu, kraujo mėginius ANS nustatyti rekomenduojama imti prieš pat kiekvieną numatytą filgrastimo dozę suleidimą.

Rizika, susijusi su didelėmis mielosupresinių vaistinių preparatų dozėmis

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinių vaistinių preparatų sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Vartojant filgrastimą pacientui gali būti paskirta daugiau šių vaistinių preparatų ar didesnės jų dozės, todėl yra didesnė trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai stebėti kraujo ląstelių skaičių (žr. anksčiau).

Infekcijos ir piktybiniai navikai, sukiantys mielosupresiją

Neutropenija gali pasireikšti dėl kaulų čiulpus infiltruojančios oportunistinės infekcijos, pvz., *Mycobacterium avium* kompleksas, arba piktybinių navikų, pvz., limfomos. Pacientams, kuriems

nustatyta kaulų čiulpus infiltruojanti infekcija ar piktybinis procesas, kartu su neutropenijai gydyti vartojamu filgrastimu reikia skirti tinkamą esamos ligos gydymą. Filgrastimo poveikis neutropenijai, atsiradusiai dėl kaulų čiulpus infiltruojančios infekcijos ar piktybinių navikų, nenustatytas.

Visi pacientai

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 50 mg sorbitolio. Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), šio vaistinio preparato vartoti negalima, nebent tai būtų neabejotinai būtina.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Užpildyto švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Filgrastimo, vartojamo tą pačią dieną kaip ir mielosupresinė citotoksinė chemoterapija, saugumas ir veiksmingumas galutinai neiširti. Dėl greitai besidalijančių mieloidinių ląstelių jautrumo mielosupresinei citotoksinei chemoterapijai filgrastimo nerekomenduojama vartoti 24 valandas prieš chemoterapiją ir 24 valandas po jos. Preliminarūs nedidelio pacientų, vienu metu gydytų filgrastimu ir 5-fluorouracilu, skaičiaus duomenys rodo, kad gali pasunkėti neutropenija.

Galima sąveika su kitais hemopoeziniais augimo faktoriais ir citokiniais klinikiniais tyrimais dar neiširta.

Litis skatina neutrofilų išsiskyrimą, todėl tikėtina, kad jis gali stiprinti filgrastimo poveikį. Nors ši sąveika oficialiai neiširta, nėra duomenų, kad ji būtų kenksminga.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie filgrastimo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai. Triušių patelėms, patyrusioms toksinį didelių daugkartinių dozių poveikį, nustatytas padidėjęs embrionų netekimo dažnis (žr. 5.3 skyrių). Literatūroje yra duomenų apie filgrastimo prasiskverbimo per placentos barjerą atvejus.

Filgrastimo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar filgrastimas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo filgrastimu.

Vaisingumas

Filgrastimas žiurkių patelių ir patinėlių reprodukcinės veiklos ir vaisingumo nepaveikė (žr. 5.3 skyrių). Filgrastimo poveikis žmogaus vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Filgrastimas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Po filgrastimo vartojimo gali pasireikšti galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Gydymo filgrastimu metu gali pasireikšti šios sunkios nepageidaujamos reakcijos: anafilaksinė reakcija, sunkūs plaučių nepageidaujami reiškiniai (įskaitant intersticinį plaučių uždegimą ir ARDS), kapiliarų pralaidumo sindromas, sunki splenomegalija ir (arba) blužnies plyšimas, transformacija į mielodisplazinį sindromą arba leukemiją SLN sergantiems pacientams, TpŠL pacientams, kuriems atliekama alogeninių kaulų čiulpų transplantacija arba periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantacija ir pjautuvinės anemijos krizė pjautuvine anemija sergantiems pacientams.

Dažniausiai nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos: karščiavimas, kaulų ir raumenų skausmas (įeina kaulų skausmas, nugaros skausmas, artralgija, mialgija, galūnių skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, skeleto ir raumenų krūtinės srityje skausmas, kaklo skausmas), anemija, vėmimas ir pykinimas. Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo vėžiu sergantys pacientai skeleto ir raumenų skausmas 10% pacientų buvo silpnas ar vidutinio stiprumo ir 3% pacientų – stiprus.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu ir naudojantis spontanine atvejų registravimo sistema. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnos (≥1/10)	Dažnos (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažnos (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Retos (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis Bronchitas Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Šlapimo takų infekcija		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija Anemija ^e	Splenomegalija ^a Sumažėjęs haemoglobino kiekis ^e	Leukocitozė ^a	Blužnies plyšimas ^a Pjautuvinė anemija su krize
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas Padidėjęs jautrumas vaistui ^a Transplantato prieš šeimininką liga ^b	Anafilaksinė reakcija
Metabo-lizmo ir mitybos sutrikimai		Sumažėjęs apetitas ^a Laktatdehidrogenazės kiekio padidėjimas kraujyje	Hiperurikemija Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje	Sumažėjęs gliukozės kiekis kraujyje Pseudopodagra ^b (pirofosfatinė chondrokalcinozė) Skysčių tūrio pokyčiai
Psichikos sutrikimai		Nemiga		
Nervų sistemos	Galvos skausmas ^a	Galvos		

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnos (≥1/10)	Dažnos (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažnos (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Retos (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)
sutrikimai		svaigimas Hipoestezija Parestezija		
Krauja-gyslių sutrikimai		Hipertenzija Hipotenzija	Venų okliuzinė liga ^d	Kapiliarų pralaidumo sindromas ^a Aortitas
Kvėpavi-mo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Skrepliavi-mas su krauju Dispneja Kosulys ^a Burnos ir ryklės skausmas ^{a, e} Kraujavimas iš nosies	Ūminis kvėpavimo distreso sindromas ^a Kvėpavimo nepakankamumas ^a Plaučių edema ^a Kraujavimas iš plaučių Intersticinė plaučių liga ^a Plaučių infiltracija ^a Hipoksija	
Virškini-mo trakto sutrikimai	Viduriavimas ^{a, e} Vėmimas ^{a, e} Pykinimas ^a	Burnos skausmas Vidurių užkietėjimas ^e		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Hepatomegalija Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis	Padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis Padidėjęs gama-glutamiltansferazės kiekis	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija ^a	Išbėrimas ^a Eritema	Makulopapulinis išbėrimas	Odos vaskulitas ^a Sweet'o sindromas (ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė)
Skeleto, raumenų ir jungiamo-jo audinio sutrikimai	Skeleto ir raumenų skausmas ^c	Raumenų spazmai	Osteoporozė	Sumažėjęs kaulų tankis Reumatoidinio artrito pasunkėjimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija Hematurija	Proteinurija	Glomerulonefritas Šlapimo takų anomalija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ^a Gleivinės uždegimas ^a	Krūtinės skausmas ^a Skausmas ^a Asthenija ^a	Reakcija injekcijos vietoje	

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnos (≥1/10)	Dažnos (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažnos (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Retos (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)
	Karščiavimas	Negalavimas ^e Periferinė edema ^e		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Transfuzinė reakcija ^e		

^aŽr. c skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

^bYra duomenų apie transplantato prieš šeimininką ligos (TpŠL) ir mirties atvejus pacientams po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos (žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

^cĮeina kaulų skausmas, nugaros skausmas, artralgija, mialgija, galūnių skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, skeleto ir raumenų krūtinės srityje skausmas, kaklo skausmas

^dAtvejai nustatyti po vaistinio preparato patekimo į rinką pacientams, kuriems atlikta kaulų čiulpų transplantacija arba PKKL mobilizacija

^eNepageidajami reiškiniai, kurie dažniau pasireiškia filgrastimą nei placebą vartojantiems pacientams, susiję su piktybinio naviko arba citotoksinės chemoterapijos pasekmėmis

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką pacientams gydymo pradžioje arba vėlesnio gydymo metu nustatytos pasireiškusios padidėjusio jautrumo tipo reakcijos, tarp jų anafilaksija, išbėrimas, urtikarija, angioneurozinė edema, dispnėja ir hipotenzija. Apskritai tokios reakcijos dažniau nustatytos suleidus vaistinio preparato į veną. Kai kuriais atvejais simptomai pasikartoję, vėl pradėjus vartoti preparatą; tai gali rodyti priežastinį ryšį. Pacientams, kuriems pasireiškė sunki alerginė reakcija, filgrastimo vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Plaučių nepageidaujamos reakcijos

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką pastebėtos plaučių nepageidaujamos reakcijos, įskaitant intersticinę plaučių ligą, plaučių edemą ir plaučių infiltraciją, kurie kai kuriais atvejais sukėlė kvėpavimo nepakankamumą arba ūminio kvėpavimo distreso sindromą (ŪKDS, angl., *acute respiratory distress syndrome (ARDS)*), kuris gali baigtis mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Splenomegalija ir blužnies plyšimas

Po gydymo filgrastimu pasireiškė splenomegalijos ir blužnies plyšimo atvejų. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Skyrus granulocitų koloniją stimuliuojantį faktorių, pastebėta kapiliarų pralaidumo sindromo atvejų. Paprastai jie pasitaiko sergantiems pažengusios stadijos piktybinėmis ligomis, sepsiu, vartojantiems kelių rūšių chemoterapijos vaistinius preparatus arba tiems, kuriems atliekama aferezė (žr. 4.4 skyrių).

Odos vaskulitas

Filgrastimu gydytiems pacientams nustatyti odos vaskulito atvejai. Vaskulito pasireiškimo filgrastimą vartojantiems pacientams mechanizmas nežinomas. Ilgalaikio vartojimo metu 2% SLN sergančių pacientų nustatytas odos vaskulitas.

Leukocitozė

Po filgrastimo vartojimo 41% donorų nustatyta leukocitozė (leukocitų skaičius > 50 x 10⁹/l) ir laikina trombocitopenija (trombocitų skaičius < 100 x 10⁹/l) ir leukaferazė nustatyta 35% donorų (žr. 4.4 skyrių).

Sweet'o sindromas

Filgrastimu gydytiems pacientams nustatyti Sweet'o sindromo (ūminės febrilinės dermatozės) atvejai.

Pseudopodagra (pirofosfatinė chondrokalcinozė)

Buvo pranešta apie pseudopodagros (pirofosfatinės chondrokalcinozės) atvejus vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi filgrastimu.

TpŠL

Yra duomenų apie transplantato prieš šeimininką ligos (TpŠL) ir mirties atvejus pacientams, gydytiems G-KSF po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos (žr. 4.8 ir 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad filgrastimo saugumas ir veiksmingumas suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams, gydomiems citotoksine chemoterapija, yra panašūs; taigi su amžiumi susijusių filgrastimo farmakokinetikos skirtumų nėra. Vienintelis nuolat nustatytas nepageidaujamas reiškinys buvo kaulų ir raumenų skausmas, kuris nesiskyrė nuo patirties suaugusiųjų populiacijoje.

Išsamesniam filgrastimo vartojimo vaikų populiacijoje įvertinimui nepakanka duomenų.

Kitos specialios pacientų grupės

Senyvi žmonės

Bendrųjų vaisto saugumo ir veiksmingumo savybių skirtumų tarp vyresnių kaip 65 metų asmenų ir jaunesnių suaugusių (> 18 metų) asmenų, kuriems skirta citotoksinė chemoterapija, nenustatyta, o klinikinė patirtis taip pat nerodo atsako skirtumo senyviems ir jaunesniems suaugusiems asmenims. Duomenų, leidžiančių įvertinti filgrastimo vartojimą senyviems asmenims kitų patvirtintų Grastofil indikacijų atvejais, nepakanka.

SLN sergantys vaikai

Vaikams, kuriems pasireiškė sunki lėtinė neutropenija ir kuriems buvo skiriamas ilgalaikis gydymas filgrastimu, nustatyta sumažėjusio kaulų tankio ir osteoporozės atvejų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Grastofil perdozavimo poveikis neištirtas. Nutraukus gydymą filgrastimu, cirkuliuojančių neutrofilų skaičius per 1-2 dienas sumažėja 50% ir per 1-7 dienas vėl tampa normalus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliuojamieji preparatai, kolonijas stimuliuojantys faktoriai, ATC kodas – L03AA02

Grastofil yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinaminis poveikis

Žmogaus G-KSF yra glikoproteinas, reguliuojantis neutrofilų gamybą ir funkcionuojančių neutrofilų išskyrimą iš kaulų čiulpų. Grastofil, kurio sudėtyje yra rekombinantinio metionilinto žmogaus G-KSF (filgrastimo), per 24 valandas ženkliai padidina neutrofilų skaičių periferiniame kraujyje ir šiek tiek padidina monocitų skaičių. Kai kuriems SLN sergantiems pacientams filgrastimas taip pat gali šiek tiek padidinti kraujyje cirkuliuojančių eozinofilų ir bazofilų skaičių, palyginti su pradiniu. Kai kuriems šių pacientų eozinofilija arba bazofilija galėjo būti jau prieš gydymą. Gydant rekomenduojama doze, neutrofilų skaičiaus padidėjimas priklauso nuo dozės. Dėl filgrastimo poveikio žmogaus organizme atsiradę nauji neutrofilai pasižymi normalia arba sustiprėjusia funkcija, kurią patvirtina chemotaksinio ir fagocitinio aktyvumo tyrimai. Užbaigus gydymą filgrastimu, per 1-2 dienas cirkuliuojančių neutrofilų skaičius sumažėja 50% ir tampa normalus per 1-7 dienas.

Filgrastimo vartojimas pacientams, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija, lemia reikšmingą neutropenijos ir febrilinės neutropenijos dažnio, sunkumo ir trukmės sumažėjimą. Gydymas filgrastimu reikšmingai sumažina febrilinės neutropenijos, antibiotikų vartojimo ir hospitalizavimo (po indukcinės chemoterapijos sergant ūmine mieloidine leukemija ar po mieloabliacinio gydymo ir po to atliktos kaulų čiulpų transplantacijos) trukmę. Karščiavimo ir dokumentuotos infekcijos dažnis nesumažėjo nė vienu iš šių atvejų. Karščiavimo trukmė nesutrumpėjo pacientams, kuriems po mieloabliacinio gydymo buvo atliekama kaulų čiulpų transplantacija.

Gydant vien filgrastimu arba juo po chemoterapijos, kraujodaros kamieninės ląstelės mobilizuojamos į periferinę kraujotaką. Šios autologinės PKKL gali būti surenkamos ir suleidžiamos po gydymo didelėmis citotoksinių vaistų dozėmis vietoj kaulų čiulpų transplantacijos arba derinant su kaulų čiulpų transplantacija. Infuzuotos PKKL greitina hemopoezės atsistatymą, mažindamos hemoraginių komplikacijų riziką bei trombocitų transfuzijų poreikį.

Filgrastimu mobilizuotų alogeninių PKKL recipientams kraujas atsistato reikšmingai greičiau ir dėl to reikšmingai sutrumpėja laikas iki nepalaikomo trombocitų kiekio sunormalėjimo, palyginti su pacientais, kuriems persodinti alogeniniai kaulų čiulpai.

Vieno Europoje atlikto retrospektyvinio tyrimo, vertinusio gydymą G-KSF ūmia leukemija sergantiems pacientams po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos, duomenimis, gydant G-KSF, padidėja TpŠL, su gydymu susijusio mirtingumo (GSM) ir mirtingumo rizika. Atskiros tarptautinio retrospektyvinio tyrimo, kuriame dalyvavo ūmia ir lėtine mieloidine leukemija sergantys pacientai, duomenimis, poveikio TpŠL, GSM ar mirtingumo rizikai nepastebėta. Alogeninių transplantatų tyrimų, įskaitant devynis perspektyvinius atsitiktinių imčių tyrimus, 8 retrospektyvinius tyrimus ir 1 atvejo-kontrolės tyrimą, metaanalizės duomenimis, didesnės ūmios TpŠL, lėtinės TpŠL arba ankstyvo, su gydymu susijusio, mirtingumo rizikos nepastebėta.

TpŠL ir GSM santykinė rizika (95% PI) po gydymo G-KSF po kaulų čiulpų transplantacijos					
Publikacija	Tyrimo laikotarpis	N	II-IV laipsnio ūminė TpŠL	Lėtinė TpŠL	GSM
Metaanalizė (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europos retrospektyvinis tyrimas (2004 m.)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Tarptautinis retrospektyvinis tyrimas (2006 m.)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aĮ analizę buvo įtraukti tyrimai, apimantys šiuo laikotarpiu atliktą kaulų čiulpų transplantaciją; kai kurių tyrimų metu buvo gydoma GM-KSF

^bĮ analizę įtraukti pacientai, kuriems šiuo laikotarpiu buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija

Filgrastimo vartojimas sveikų donorų PKKL mobilizacijai prieš alogeninių PKKL transplantaciją

Sveikiems donoram suleidus 10 mikrogramų/kg kūno svorio per parą dozę 4-5 dienas iš eilės po oda, iš daugumos jų po dviejų leukaferazių galima surinkti $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ ląstelių/kg recipiento kūno svorio.

Pacientams, vaikams arba suaugusiesiems, sergantiems SLN (sunkia įgimta, cikline ar idiopatine neutropenija), filgrastimo vartojimas sukelia ilgalaikį ANS periferiniame kraujyje padidėjimą ir infekcijos bei su ja susijusių būklių dažnio sumažėjimą.

Filgrastimu gydant ŽIV infekuotus pacientus, palaikomas normalus neutrofilų skaičius, todėl galima pagal planą taikyti antivirusinį ir (arba) kitoki mielosupresinį gydymą. Nėra duomenų, kad ŽIV infekuotiems pacientams gydymas filgrastimu padidintų ŽIV replikaciją.

Kaip ir kiti hematopoetiniai augimo faktoriai, taip ir G-CSF *in vitro* pasižymėjo žmogaus endotelines ląsteles stimuliuojančiomis savybėmis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suleidus po oda rekomenduojamą dozę, didesnė kaip 10 ng/ml koncentracija kraujo serume išsilaikė 8-16 valandų.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris kraujyje yra apie 150 ml/kg.

Eliminacija

Suleidus į veną ar po oda, filgrastimo klirensas vyksta pagal pirmos eilės farmakokinetiką. Filgrastimo pusinės eliminacijos iš serumo laikas yra apie 3,5 valandos, esant apie 0,6 ml/min/kg klirenso greičiui. Pacientams po autologinės kaulų čiulpų transplantacijos nepertraukiamai iki 28 dienų laikotarpiu lašinant į veną filgrastimo, vaistas organizme nesikaupė, o pusinės eliminacijos laikas buvo panašus.

Tiesinis pobūdis

Leidžiant į veną ir po oda pastebima teigiama tiesinė koreliacija tarp filgrastimo dozės ir koncentracijos serume.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Filgrastimas buvo tiriamas iki 1 metų trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimais, kuriais nustatyti pokyčiai priskirtini prie tikėtino farmakologinio poveikio, įskaitant leukocitų skaičiaus padidėjimą, mieloidinę hiperplaziją, ekstramedulinę granulopoezę ir blužnies padidėjimą. Nutraukus gydymą, visi šie pokyčiai išnyko.

Filgrastimo poveikis prenataliam vystymuisi buvo tirtas su žiurkėmis ir triušiais. Vaikingoms triušių patelėms organogenezės laikotarpiu į veną leistas (80 µg/kg/parą) filgrastimas buvo toksinis patelei ir padidino spontaninių persileidimų bei persileidimų po implantacijos dažnį, sumažino vidutinį gyvų jauniklių dydį ir vaisiaus svorį.

Remiantis pateiktais duomenimis apie kitą filgrastimo turintį vaistinį preparatą, panašų į Grastofil, buvo gauti panašūs rezultatai ir nustatytas padidėjęs vaisiaus apsigimimų dažnis leidžiant 100 µg/kg/parą dozę, kuri buvo toksišinė patelei ir atitiko sisteminę ekspoziciją, maždaug 50-90 kartų viršijančią 5 µg/kg/parą klinikinę dozę vartojantiems pacientams nustatomą ekspoziciją. Toksinio nepageidaujamo poveikio embrionui ir vaisiui dar nesukeliantis dozės slenkstis šiame tyrime buvo

10 µg/kg/parą; tai atitiko sisteminę ekspoziciją, maždaug 3-5 kartus viršijančią klinikines dozes vartojantiems pacientams nustatomą ekspoziciją.

Vaikingoms žiurkėms leidžiant iki 575 µg/kg/parą dozes, toksinio poveikio patelai ir vaisiui nenustatyta. Žiurkių jaunikliams, kurie perinataliniu ir laktacijos laikotarpiu gavo filgrastimo, sulėtėjo išorinė diferenciacija ir augimas (≥ 20 µg/kg/parą) ir nežymiai sumažėjo išgyvenamumo rodiklis (100 µg/kg/parą).

Filgrastimas nesukėlė pastebimo poveikio žiurkių patelių ir patinėlių vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Ledinė acto rūgštis
Natrio hidroksidas
Sorbitolis (E420)
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Praskiestas filgrastimas gali adsorbuotis ant stiklinių ir plastikinių medžiagų.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Praskiesto infuzinio tirpalo, laikomo 2°C–8°C temperatūroje, cheminės ir fizikinės savybės nekinta 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jei tirpalas nėra nedelsiant vartojamas, laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau negalima laikyti ilgiau negu 24 valandas 2°C–8°C temperatūroje, nebent buvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C-8°C). Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atsitiktinis vienkartinis tirpalo atšaldymas iki užšaldymo temperatūros Grastofil stabilumui įtakos neturi. Jeigu tirpalas buvo laikomas ilgiau kaip 24 valandas arba buvo užšaldytas daugiau nei vieną kartą, Grastofil naudoti negalima.

Ambulatoriniam gydymui pacientas Grastofil iš šaldytuvo gali išimti vienintelį kartą ir ne ilgiau kaip 15 dienų laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C). Šiam laikotarpiui pasibaigus, Grastofil vėl į šaldytuvą dėti negalima, jį reikia išmesti pagal vietinius reikalavimus.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo užpildytas švirkštas su stacionariai pritvirtinta nerūdijančio plieno adata, ant švirkšto cilindro pažymėtos 1/40 padalos, žyminčios nuo 0,1 ml iki 1 ml. Užpildyto švirkšto adatos dangtelio

sudėtyje yra sausos natūralios gumos (latekso, žr. 4.4 skyrių). Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml tirpalo.

Pakuočių dydis: dėžutės, kuriose yra po 1 ar 5 užpildytus švirkštus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Jei reikia, Grastofil galima praskiesti 5% gliukozės injekciniu ar infuziniu tirpalu. Niekuomet nerekomenduojama skiesti iki galutinės mažesnės nei 0,2 MV (2 µg) vienam ml koncentracijos.

Prieš vartojant tirpalą reikia apžiūrėti. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra dalelių.

Jeigu pacientas gydomas filgrastimu, praskiestu iki mažesnės kaip 1,5 MV/ml (15 µg/ml) koncentracijos, reikia pridėti tiek žmogaus serumo albumino (ZSA), kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml. Pavyzdys galutiniam 20 ml injekcinio tirpalo tūriui, kai bendra filgrastimo dozė yra mažesnė nei 30 MV (300 µg), reikia pridėti 0,2 ml 200 mg/ml (20%) žmogaus albumino tirpalo. Grastofil sudėtyje nėra konservantų. Atsižvelgiant į galimą mikrobiologinio užteršimo riziką, Grastofil užpildyti švirkštai yra skirti tik vienkartiniam naudojimui.

Praskiedus 5% gliukozės, Grastofil yra suderinamas su pakuote pagaminta iš stiklo ar plastiko įskaitant PVC, poliolefino (polipropileno ir polietileno kopolimero) bei polipropileno pakuotę.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2013 m. spalio 18 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Grastofil 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre tirpalo yra 96 milijonų vienetų (MV) (atitinka 960 mikrogramų [μg] filgrastimo).

Kiekviename 0,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte yra 48 MV (480 mikrogramų) filgrastimo (960 mikrogramų/ml).

Filgrastimas yra rekombinantinis metionilintas žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, gaminamas *Escherichia coli* (BL21) ląstelėse, panaudojant rekombinantinę DNR technologiją

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mg sorbitolio (E420) (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Grastofil skirtas neutropenijos trukmei ir febrilinės neutropenijos dažniui mažinti pacientams, gydomiems įprastiniais citotoksinais chemoterapiniais preparatais nuo vėžio (išskyrus lėtinę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinius sindromus), bei neutropenijos trukmei mažinti pacientams, kuriems, persodinus kaulų čiulpus po mieloabliacinio gydymo, yra didesnė ilgalaikės sunkios neutropenijos rizika.

Grastofil saugumas ir veiksmingumas suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams, gydomiems citotoksine chemoterapija, yra panašūs.

Grastofil skirtas periferinio kraujo kamieninių ląstelių (PKKL) mobilizacijai.

Grastofil skirtas ilgalaikio gydymo metu neutrofilų kiekiui didinti bei su infekcija susijusių reiškinų dažniui bei trukmei mažinti sunkia įgimta, cikline arba idiopatine neutropenija sergantiems suaugusiesiems ar vaikams, kurių absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ir kuriems buvo sunkios arba pasikartojančios infekcinės ligos.

Grastofil skirtas nuolatinei neutropenijai (ANS mažesnis arba lygus $1,0 \times 10^9/l$) gydyti pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcija, siekiant sumažinti bakterinių infekcijų riziką tuo atveju, jei kiti neutropenijos gydymo būdai netinka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Grastofil galima pradėti tik bendradarbiaujant su onkologijos centru, kurio personalas turi patirties ir gydymo granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (G-KSF), ir hematologijoje, bei kuris turi būtinas diagnostines priemones. Mobilizacijos ir aferezės procedūros turi būti atliekamos bendradarbiaujant su onkologijos-hematologijos centru, kurio personalas turi pakankamai patirties šioje srityje ir kuriame gali būti tinkamai atliekamas kraujodaros kamieninių ląstelių stebėjimas.

Įprastinė citotoksinė chemoterapija

Dozavimas

Rekomenduojama Grastofil dozė yra 0,5 MV/kg kūno svorio per parą (5 mikrogramai/kg kūno svorio per parą). Pirmąją Grastofil dozę reikia vartoti praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po citotoksinės chemoterapijos. Atsiktinių imčių klinikinių tyrimų metu po oda buvo leidžiama 230 mikrogramų/m² kūno paviršiaus per parą (nuo 4 iki 8,4 mikrogramo/kg kūno svorio per parą) dozė.

Grastofil reikia vartoti kasdien, kol praeis numatomas didžiausias neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir jų kiekis vėl taps normalus. Tikėtina, kad po įprastinės solidinių navikų, limfomų ir limfoidinės leukemijos chemoterapijos šie kriterijai bus pasiekti per 14 gydymo dienų. Po indukcinio ir konsolidacinio ūminės mieloidinės leukemijos gydymo šiuo vaistu gali tekti gydyti daug ilgiau (iki 38 dienų), priklausomai nuo vartotų citotoksinų chemoterapinių preparatų grupės, dozės ir schemos.

Pacientams, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija, laikinas neutrofilų skaičiaus padidėjimas paprastai stebimas praėjus 1-2 dienoms nuo gydymo Grastofil pradžios. Vis dėlto norint pasiekti ilgalaikį terapinį atsaką, gydymo Grastofil negalima nutraukti, kol nepraeis didžiausias neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir vėl nesunormalūs neutrofilų kiekis. Per anksti, t. y. nesulaukus tikėtino didžiausio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo, gydymą Grastofil nutraukti nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Grastofil galima kasdien leisti po oda arba kasdien per 30 minučių suleisti infuzija į veną, praskiedus 5% gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių). Daugumoje atvejų vaistinį preparatą pageidautina leisti po oda. Kai kurie vienkartinės dozės tyrimo rezultatai rodo, kad į veną suleistas vaistinis preparatas gali veikti trumpiau. Klinikinė šių duomenų reikšmė, gydant kartotinėmis dozėmis, neaiški. Vartojimo būdą reikia rinktis pagal individualias kliniškes aplinkybes.

Pacientams, kuriems prieš kaulų čiulpų transplantaciją taikomas mieloabliacinis gydymas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Grastofil dozė yra 1,0 MV/kg kūno svorio per parą (10 mikrogramų/kg kūno svorio per parą). Pirmąją Grastofil dozę reikia skirti praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms nuo citotoksinės chemoterapijos ir ne mažiau kaip 24 valandoms nuo kaulų čiulpų infuzijos.

Kai tik didžiausias neutrofilų skaičiaus sumažėjimas praeina, Grastofil paros dozę reikia nustatyti atsižvelgiant į neutrofilų atsaką.

Absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)	Grastofil dozės koregavimas
ANS > 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dienas iš eilės	Sumažinti iki 0,5 MV/kg kūno svorio per parą (5 mikrogramai/kg kūno svorio per parą)
Po to, jei ANS išlieka > 1,0 x 10 ⁹ /l dar 3 dienas iš eilės	Grastofil nebegydyti
Jei gydymo laikotarpiu ANS sumažėja iki < 1,0 x 10 ⁹ /l, Grastofil dozė vėl didinama taip, kaip nurodyta pirmiau	
ANS – absoliutus neutrofilų skaičius	

Vartojimo metodas

Grastofil galima leisti 30 minučių arba 24 valandų infuzija į veną arba nepertraukiama 24 valandų infuzija po oda. Grastofil reikia praskiesti 20 ml 5% gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Periferinio kraujo kamieninių ląstelių (PKKL) mobilizacijai pacientams, kuriems po mielosupresinės arba mieloabliacinės terapijos atliekama autologinių PKKL transplantacija

Dozavimas

Rekomenduojama Grastofil dozė PKKL mobilizacijai, kai gydoma tik juo, yra 1,0 MV/kg kūno svorio per parą (10 mikrogramų/kg kūno svorio per parą) 5-7 dienas iš eilės. Leukaferėzės atlikimo laiką galima pakoreguoti iki vienos ar dviejų leukaferėzių 5-ąją ir 6-ąją gydymo dieną, kurių dažnai pakanka. Kitomis aplinkybėmis gali prireikti papildomų leukaferėzių. Grastofil dozavimo negalima keisti iki paskutinės leukaferėzės.

Rekomenduojama Grastofil dozė PKKL mobilizacijai po mielosupresinės chemoterapijos yra 0,5 MV/kg kūno svorio (5 mikrogramai/kg kūno svorio per parą). Ją reikia vartoti kasdien nuo pirmosios dienos po chemoterapijos pabaigos iki tol, kol praeis tikėtinas didžiausias neutrofilų kiekio sumažėjimas ir jų skaičius taps normalus. Leukaferėzė turi būti atliekama tuo laikotarpiu, kai ANS didėja nuo $< 0,5 \times 10^9/l$ iki $> 5 \times 10^9/l$. Pacientams, kuriems nebuvo taikyta ekstensyvi chemoterapija, dažnai pakanka vienos leukaferėzės. Kitomis aplinkybėmis rekomenduojama atlikti papildomas leukaferėzes.

Vartojimo metodas

Grastofil PKKL mobilizacijai, kai gydoma tik juo

Grastofil galima leisti 24 valandų nepertraukiama infuzija po oda arba injekcija po oda. Grastofil reikia praskiesti 20 ml 5% gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Grastofil PKKL mobilizacijai po mielosupresinės terapijos

Grastofil leidžiamas po oda.

Sveikiems donorams, kuriems atliekama PKKL mobilizacija prieš alogeninių PKKL transplantaciją

Dozavimas

Sveikų donorų PKKL mobilizacijai prieš alogeninę PKKL transplantaciją Grastofil dozė yra 1,0 MV/kg/per parą (10 mikrogramų/kg kūno svorio per parą) 4-5 dienas iš eilės. Leukaferėzė reikia pradėti 5-ąją dieną ir, jei reikia, tęsti iki 6-osios dienos, siekiant surinkti 4×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg recipiento kūno svorio.

Vartojimo metodas

Grastofil leidžiamas po oda.

Pacientams, sergantiems sunkia lėtine neutropenija (SLN)

Dozavimas

Įgimta neutropenija: rekomenduojama pradinė dozė yra 1,2 MV/kg kūno svorio per parą (12 mikrogramų/kg kūno svorio per parą). Ji suleidžiama per vieną kartą ar per kelis kartus.

Idiopatinė ar ciklinė neutropenija: rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 MV/kg kūno svorio per parą (5 mikrogramai/kg kūno svorio per parą). Ji suleidžiama per vieną kartą ar per kelis kartus.

Dozės koregavimas. Grastofil reikia vartoti injekcija po oda kasdien, kol neutrofilų skaičius taps ir išliks didesnis nei $1,5 \times 10^9/l$. Pasireiškus tokiam atsakui, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą dozę, palaikančią šį lygį. Pakankamam neutrofilų kiekiui palaikyti reikalingas ilgalaikis kasdieniai gydymas. Po vienos ar dviejų gydymo savaitių pradinę dozę galima du kartus padidinti arba sumažinti, atsižvelgiant į paciento atsaką. Toliau dozė turi būti individualiai koreguojama kas 1-2 savaites, kad vidutinis neutrofilų skaičius išliktų tarp $1,5 \times 10^9/l$ ir $10 \times 10^9/l$. Greičiau dozę galima didinti pacientams, sergantiems sunkia infekcine liga. Klinikinių tyrimų metu 97% pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, visišką atsaką sukėlė $\leq 2,4$ MV/kg kūno svorio per parą (24 mikrogramai/kg kūno svorio per parą) dozė. Nenustatyta, ar saugu ilgai vartoti didesnę kaip 2,4 MV/kg kūno svorio per parą (24 mikrogramai/kg kūno svorio per parą) Grastofil dozę pacientams, sergantiems SLN.

Vartojimo metodas

Įgimta, idiopatinė arba ciklinė neutropenija: Grastofil leidžiamas po oda.

ŽIV infekuotiems pacientams

Dozavimas

Neutropenijos gydymas

Rekomenduojama pradinė Grastofil dozė yra 0,1 MV/kg kūno svorio per parą (1 mikrogramas/kg kūno svorio per parą). Ją reikia didinti iki didžiausios 0,4 MV/kg kūno svorio per parą (4 mikrogramai/kg kūno svorio per parą) dozės kol pasiekiamas normalus absoliutus neutrofilų skaičius ir toliau palaikomas ($ANS > 2,0 \times 10^9/l$). Klinikinių tyrimų duomenimis, $> 90\%$ pacientų pasireiškė atsakas į šias dozes, o neutropenija išnyko per laikotarpį, kurio mediana buvo 2 dienos.

Nedideliame skaičiui pacientų ($< 10\%$) reikėjo iki 1,0 MV/kg kūno svorio per parą (10 mikrogramų/kg kūno svorio per parą) dozės, kad atsistatytų normalus neutrofilų skaičius.

Normalaus neutrofilų skaičiaus palaikymas

Neutropeniją pašalinus, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą vaistinio preparato dozę normaliam neutrofilų skaičiui palaikyti. Rekomenduojama pradėti gydyti kas antra diena vartojama 30 MV (300 mikrogramų) paros dozė. Ją gali tekti koreguoti, atsižvelgiant į paciento ANS, kad neutrofilų kiekis išliktų $> 2,0 \times 10^9/l$. Klinikinių tyrimų metu $ANS > 2,0 \times 10^9/l$ palaikyti reikėjo vartoti 30 MV (300 mikrogramų) paros dozę 1-7 dienas per savaitę. Dozės vartojimo dažnio mediana buvo 3 dienos per savaitę. Gali tekti ilgai gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kad ANS išliktų $> 2,0 \times 10^9/l$.

Vartojimo metodas

Neutropenijos pašalinimas arba normalaus neutrofilų skaičiaus palaikymas: Grastofil leidžiamas po oda.

Specialių grupių pacientai

Senyvi pacientai

Klinikiniuose filgrastimo tyrimuose dalyvavo tik nedaug senyvo amžiaus pacientų, tačiau specialių tyrimų neatlikta šioje grupėje, todėl specifinių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Pacientai, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Filgrastimo poveikio pacientams, kuriems yra sunkus inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, tyrimai parodė, kad jų organizme vaistinio preparato farmakokinetikos ir farmakodinamikos pobūdis yra panašus kaip ir pacientų, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali. Minėtiems pacientams dozės keisti nebūtina.

Vaikai, sergantys SLN ir vėžiu

Šešiasdešimt penki procentai pacientų, gydytų pagal SLN tyrimų programą, buvo jaunesni nei 18 metų. Šios amžiaus grupės pacientų, kurių dauguma sirgo įgimta neutropenija, gydymo veiksmingumas buvo neabejotinas. Vaikams, gydytiems nuo sunkios lėtinės neutropenijos, vaistinio preparato saugumo skirtumų nenustatyta.

Vaikų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad filgrastimo saugumas ir veiksmingumas suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams, gydomiems citotoksine chemoterapija, yra panašūs.

Dozių rekomendacijos vaikams yra tokios pat, kaip ir suaugusiesiems, gydomiems mielosupresine citotoksine chemoterapija.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento ligos dokumentuose turi būti aiškiai užrašytas suvartoto vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, taikomos visoms indikacijoms

Padidėjęs jautrumas

Buvo pranešta apie padidėjusį jautrumą, įskaitant anafilaksines reakcijas, pasireiškusias gydymo filgrastimu pradžioje ar vėlesniais gydymo etapais. Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas padidėjęs jautrumas, reikia visam laikui nutraukti gydymą filgrastimu. Filgrastimo negalima skirti pacientams, kuriems yra padidėjęs jautrumas filgrastimui ar pegfilgrastimui.

Plaučių nepageidaujamos reakcijos

Po G-KSF vartojimo nustatytos plaučių nepageidaujamos reakcijos, ypač intersticinė plaučių liga. Pacientams, kuriems neseniai buvo infiltratų plaučiuose ar kurie neseniai sirgo plaučių uždegimu, tokių reakcijų rizika gali būti didesnė. Plaučių sutrikimo simptomai, pvz., kosulys, karščiavimas ir dusulys, kartu su rentgenu nustatomais plaučių infiltratais bei kvėpavimo funkcijos pablogėjimu gali būti pirmieji ūminio kvėpavimo sutrikimo sindromo (ŪKSS, angl., *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*) požymiai. Filgrastimo vartojimą reikia nutraukti ir skirti tinkamą gydymą.

Glomerulonefritas

Gauta pranešimų apie glomerulonefrito atvejus filgrastimą ir pegfilgrastimą vartojantiems pacientams. Apskritai glomerulonefrito reiškiniai išnyko sumažinus dozę arba nutraukus filgrastimo ir pegfilgrastimo vartojimą. Rekomenduojama stebėti šlapimo tyrimus.

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Skyrus granulocitų koloniją stimuliuojantį faktorių, pastebėtas kapiliarų pralaidumo sindromas, galintis sukelti pavojų gyvybei, jei gydymas uždelsiamas, kuriam būdinga hipotonija, hipoalbuminemija, edema ir hemokoncentracija. Pacientus, kuriems pasireiškia kapiliarų pralaidumo sindromas, reikia atidžiai stebėti ir skirti įprastą simptominių gydymą, gali prireikti ir intensyvios priežiūros (žr. 4.8 skyrių).

Splenomegalija ir blužnies plyšimas

Pacientams ir sveikiems donorams po filgrastimo vartojimo nustatyta paprastai besimptomų splenomegalijos atvejų ir blužnies plyšimo atvejų. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai baigėsi mirtimi. Todėl būtina atidžiai stebėti blužnies dydį (pvz., tiriant kliniškai bei ultragarsu). Reikia pagalvoti apie blužnies plyšimo diagnozę donorams ir (arba) pacientams, besiskundžiantiems skausmu viršutinės pilvo dalies kairėje pusėje arba peties viršutinėje dalyje. Pastebėta, kad

sumažinus filgrastimo dozę, blužnies didėjimas sulėtėja arba sustoja, o 3% pacientų blužnį reikėjo pašalinti.

Piktybinių ląstelių dauginimasis

Granulocitų koloniją stimuliuojantis faktorius gali skatinti mieloidinių ląstelių dauginimąsi *in vitro*, galima pastebėti panašų poveikį *in vitro* ir kai kurioms nemieloidinėms ląstelėms.

Mielodisplazijos sindromas arba lėtinė mieloidinė leukemija

Gydymo filgrastimu saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems mielodisplazijos sindromu arba lėtine mieloidine leukemija, neištirti. Šiomis ligomis sergančių pacientų filgrastimu gydyti negalima. Būtina ypač atidžiai diferencijuoti lėtinės mieloidinės leukemijos blastinę transformaciją nuo ūminės mieloidinės leukemijos.

Ūminė mieloidinė leukemija

Kadangi nepakanka saugumo ir veiksmingumo duomenų, pacientams, sergantiems antrine ŪML, filgrastimą reikia skirti atsargiai. Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas, gydant *de novo* ŪML sergančius < 55 metų pacientus su palankiais citogenetikos rodikliais [t(8;21), t(15;17) ir inv(16)], neištirti.

Trombocitopenija

Filgrastimą vartojantiems pacientams pasireiškė trombocitopenija. Reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių, ypač pirmąsias gydymo filgrastimu savaites. Jeigu sunkia lėtine neutropenija sergantiems pacientams pasireiškia trombocitopenija (trombocitų skaičius < 100 x 10⁹/l), reikia apsvarstyti, ar reikia laikinai nutraukti gydymą filgrastimu, ar sumažinti jo dozę.

Leukocitozė

100 x 10⁹/l ar didesnis leukocitų skaičius buvo nustatytas mažiau kaip 5% vėžiu sergančių pacientų, vartojusių didesnes kaip 0,3 MV/kg kūno svorio per parą (3 μg/kg kūno svorio per parą) filgrastimo dozes. Nepageidaujamo poveikio, tiesiogiai susijusio su šio laipsnio leukocitoze, nepastebėta. Tačiau, atsižvelgiant į galimą riziką, susijusią su sunkia leukocitoze, gydant filgrastimu reikia reguliariai tikrinti leukocitų skaičių. Jei leukocitų skaičius viršija 50 x 10⁹/l, po tikėtino didžiausio neturofilų skaičiaus sumažėjimo gydymą filgrastimu būtina nedelsiant nutraukti. Vartojant PKKL mobilizacijai, jo vartojimą reikia nutraukti ar sumažinti dozę tuo atveju, jei leukocitų skaičius padidėja iki > 70 x 10⁹/l.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visų gydomųjų baltymų, yra imunogeniškumo pavojus. Antikūnų prieš filgrastimą atsiradimo dažnis paprastai yra mažas. Kaip ir tikimasi vartojant visų biologinių preparatų, atsiranda surišančių antikūnų; tačiau šiuo metu jie nėra siejami su neutralizuojančiu poveikiu.

Aortitas

Užregistruota atvejų, kai, pavartojus G-CSF, sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems vėžiu, pasireiškė aortitas. Pasireiškė tokie simptomai kaip karščiavimas, pilvo skausmas, negalavimas, nugaros skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai (pvz., C-reaktyvaus baltymo kiekis ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius). Daugeliu atvejų aortitas diagnozuotas atlikus kompiuterinės tomografijos tyrimą ir paprastai praeidavo nustojus vartoti G-CSF. Taip pat žr. 4.8 skyrių.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, susijusios su lydinčiomis ligomis

Specialios atsargumo priemonės pjautuvine anemija sergantiems pacientams ir šios ligos geno nešiotojams

Pjautuvine anemija sergantiems pacientams ir šios ligos geno nešiotojams filgrastimo vartojimas sukėlė ligos krizę, kuri kartais buvo mirtina. Gydytojai pjautuvine anemija sergantiems pacientams ir šios ligos geno nešiotojams filgrastimą turi skirti atsargiai.

Osteoporozė

Pacientams, sergantiems osteoporozę sukeliančia kaulų liga ir be pertraukos ilgiau kaip 6 mėnesius gydomiems filgrastimu, gali prireikti tirti kaulų tankį.

Specialios atsargumo priemonės pacientams, sergantiems vėžiu

Filgrastimo negalima vartoti norint padidinti citotoksinių chemoterapinių vaistinių preparatų dozes daugiau negu nurodyta nustatytoje dozavimo schemose.

Rizika, susijusi su chemoterapinių preparatų dozės didinimu

Ypatingo atsargumo reikia laikytis gydant pacientus didelėmis chemoterapinių vaistinių preparatų dozėmis, nes neįrodyta, kad toks gydymas pagerintų naviko pasekmes, o didesnės chemoterapinių vaistinių preparatų dozės gali sustiprinti toksiškus poveikius, įskaitant poveikį širdžiai, plaučiams, nervų sistemai ir odai (vadovaukitės konkrečiau naudojamam chemoterapinio vaistinio preparato skyrimo informacijai).

Chemoterapijos poveikis eritrocitams ir trombocitams

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinės chemoterapijos sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Dėl galimai didesnių chemoterapinių preparatų dozių (pvz., visos paskirtos gydymo schemos dozės) pacientui gali kilti didesnė trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai tikrinti trombocitų skaičių ir hematokrito rodiklį. Specialių apsaugos priemonių reikia skiriant monoterapiją ar kompleksinį gydymą chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, sukeliančiais sunkią trombocitopeniją.

Įrodyta, kad vartojant filgrastimu mobilizuotas PKKL, sumažėja trombocitopenijos po mielosupresinės ar mieloabliacinės chemoterapijos pasireiškiančios trombocitopenijos sunkumas ir trukmė.

Kitos specialios atsargumo priemonės

Pacientams, kuriems labai sumažėjęs mieloidinių kamieninių ląstelių kiekis, filgrastimo poveikis netirtas. Filgrastimas pirmiausiai veikia neutrofilų kamienines ląsteles, skatindamas jas didinti neutrofilų kiekį. Vadinasi, pacientams, kuriems kamieninių ląstelių kiekis sumažėjęs (pvz., taikant ekstensyvų spindulinį arba chemoterapinį gydymą arba tada, kai navikas infiltruoja kaulų čiulpus), neutrofilų atsakas gali būti mažesnis.

Pacientams, kuriems skirta didelių dozių chemoterapija ir po jos atlikta transplantacija, retai pasitaikė kraujagyslių sutrikimų, įskaitant venų okliuzinę ligą, ir skysčių tūrio pokyčius.

Yra duomenų apie transplantato prieš šeiminingą ligos (TpŠL) ir mirties atvejus pacientams, gydytiems G-KSF po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos (žr. 4.8 ir 5.1 skyrių).

Kaulų čiulpų hemopoezinio aktyvumo padidėjimas dėl reakcijos į gydymą augimo faktoriumi siejamas su laikiniais nenormaliais kaulų pokyčiais vaizdiniuose tyrimuose. Į tai reikia atsižvelgti vertinant kaulų vaizdinių tyrimų rezultatus.

Specialios atsargumo priemonės pacientams, kuriems taikoma PKKL mobilizacija

Mobilizacija

Dviejų rekomenduojamų perspektyviai randomizuotų mobilizacijos metodų (vartojant vien filgrastimą arba kartu skiriant mielosupresinę chemoterapiją) palyginimų perspektyviniu atsitiktiniu būdu toje pačioje pacientų populiacijoje nėra atlikta. Skirtumų tarp atskirų pacientų ir CD34⁺ ląstelių laboratorinių tyrimų rodiklių laipsnis rodo, kad tiesiogiai palyginti skirtingus tyrimus sudėtinga. Todėl sunku rekomenduoti optimalų metodą. Renkantis mobilizacijos metodą, reikia atsižvelgti į bendrus konkrečiau paciento gydymo tikslus.

Ankstesnė citotoksinių vaistinių preparatų ekspozicija

Pacientams, kuriems buvo taikomas labai ekstensyvus mielosupresinis gydymas, PKKL mobilizacija gali būti nepakankama, kad būtų užtikrintas mažiausias rekomenduojamas jų kiekis ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ ląstelių/kg) arba trombocitų atsistatymo iki tokio pat lygio pagreitinėjimas.

Kai kurie citotoksiniai vaistiniai preparatai pasižymi ypatingu toksiniu poveikiu hemopoezinėms kamieninėms ląstelėms, todėl gali neigiamai veikti kamieninių ląstelių mobilizaciją. Vaistiniai preparatai, tokie kaip melfalanas, karmustinas (BCNU) ir karboplatina, vartojami ilgai prieš kamieninių kraujo ląstelių mobilizaciją, gali sumažinti gaunamą kamieninių ląstelių kiekį. Tačiau nustatyta, kad melfalano, karboplatinės arba BCNU derinys su filgrastimu veiksmingai skatina kamieninių ląstelių mobilizaciją. Numatant atlikti periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantaciją, patariama kamieninių ląstelių mobilizaciją planuoti gydymo kurso pradžioje. Ypatingą dėmesį reikia atkreipti į mobilizuotų kamieninių ląstelių skaičių tokiems pacientams prieš gydymą didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis. Jei pagal pirmiau nurodytus kriterijus mobilizuotų ląstelių skaičius yra nepakankamas, reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus, kuriems nereikia kamieninių ląstelių.

Mobilizuotų kamieninių ląstelių kiekio įvertinimas

Apskaičiuojant mobilizuotų kamieninių ląstelių kiekį filgrastimu gydytiems pacientams, ypatingą dėmesį reikia skirti skaičiavimo metodui. CD34+ ląstelių skaičiaus nustatymo srovine citometrija rezultatai priklauso nuo naudojamo tikslaus metodo, todėl rekomenduojamą skaičių, paremtą kitose laboratorijose atliktais tyrimais, reikia interpretuoti atsargiai.

Atlikus ryšio tarp reinfuzuotų CD34+ ląstelių skaičiaus ir trombocitų atsistatymo greičio po didelių dozių chemoterapijos statistinę analizę, nustatytas sudėtingas, bet tolygus ryšys.

Rekomenduojamas mažiausias CD34+ ląstelių kiekis $\geq 2,0 \times 10^6$ ląstelių/kg yra paremtas paskelbta klinicine patirtimi, lemiančia pakankamą kraujo sudėties atsistatymą. Atrodo, kad didesnis už minėtą mažiausią kiekis koreliuoja su greitesniu atsistatymu, o mažesnis – su lėtesniu.

Specialios atsargumo priemonės sveikiems donorams, kuriems taikoma periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija

Sveikiems donorams PKKL mobilizacija tiesioginės klinikinės naudos neduoda ir ji taikytina tik planuojant atlikti alogeninių kamieninių ląstelių transplantaciją.

PKKL mobilizaciją galima atlikti tik donorams, kurie atitinka įprastus klinikinius ir laboratorinius tinkamumo kamieninių ląstelių donorystei kriterijus, ypač atkreipiant dėmesį į kraujo rodiklius ir infekcines ligas.

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 16 metų ir vyresniems kaip 60 metų sveikiems donorams neįvertinti.

Laikina trombocitopenija (trombocitų skaičius $< 100 \times 10^9/l$) buvo stebėta 35% tirtų asmenų po filgrastimo vartojimo ir leukaferozės. Iš jų dviem asmenims, turbūt dėl leukaferozės procedūros, trombocitų kiekis sumažėjo iki $< 50 \times 10^9/l$.

Jeigu reikia daugiau nei vienos leukaferozės, ypatingą dėmesį reikia skirti donorams, kurių trombocitų skaičius prieš leukaferozę yra $< 100 \times 10^9/l$. Paprastai leukaferozės negalima atlikti, jeigu trombocitų skaičius yra $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferozės negalima atlikti donorams, gydomiems antikoaguliantais arba turintiems hemostazės sutrikimų.

Donorus, kurie G-KSF gydomi dėl PKKL mobilizacijos, reikia stebėti tol, kol sunormalėja kraujo rodikliai.

Sveikiems donorams buvo stebėti laikini citogenetiniai pakitimai po G-KSF vartojimo. Šių pakitimų reikšmė nėra aiški. Tačiau negalima atmesti piktybinio mieloidinio klonu skatinimo rizikos. Aferezės centrums rekomenduojama sistemingai registruoti ir stebėti kamieninių ląstelių donorus bent 10 metų, kad būtų galima užtikrinti ilgalaikio saugumo duomenų kontroliavimą.

Specialios atsargumo priemonės alogeninių PKKL, mobilizuotų filgrastimu, recipientams
Šiuo metu turimi duomenys rodo, kad alogeninių PKKL ir recipientų imunologinė sąveika gali būti susijusi su didesne ūminės ir lėtinės TpŠL rizika, lyginant su kaulų čiulpų transplantacija.

Specialios atsargumo priemonės pacientams, sergantiems SLN

Filgrastimu negalima gydyti pacientų, sergančių sunkia įgimta neutropenija, kuriems pasireiškia leukemija arba yra leukemijos progresavimo požymių.

Bendras kraujo tyrimas

Galimi ir kitokie kraujo ląstelių kiekio pokyčiai, įskaitant anemiją ir trumpalaikį mieloidinių kamieninių ląstelių kiekio padidėjimą, todėl reikia atidžiai stebėti kraujo ląstelių skaičių.

Transformacija į leukemiją arba mielodisplazinį sindromą

Ypač atidžiai reikia diagnozuoti sunkią lėtinę neutropeniją, siekiant atskirti šią ligą nuo kitų kraujodaros ligų, pvz., aplazinės anemijos, mielodisplazijos ir mieloidinės leukemijos. Prieš gydymą turi būti atliktas bendras kraujo tyrimas, įskaitant leukocitų formulės bei trombocitų skaičiaus nustatymą, ir įvertinta kaulų čiulpų morfologija bei kariotipas.

Klinikinių tyrimų metu filgrastimu gydytiems pacientams, sergantiems SLN, retai (maždaug 3%) pasireiškė mielodisplazijos sindromas (MDS) ar leukemija. Tai pastebėta tik pacientams, sergantiems įgimta neutropenija. MDS ir leukemija yra įprastos šios ligos komplikacijos ir jų ryšys su gydymu filgrastimu abejotinas. Maždaug 12% pacientų, kuriems pradinio citogenetinio tyrimo rezultatai buvo normalūs, vėliau kartotinio įprastinio įvertinimo metu buvo nustatyti pokyčiai, įskaitant 7-osios chromosomos monosomiją. Dar nežinoma, ar ilgalaikis pacientų, sergančių SLN, gydymas gali sukelti citogenetinių pokyčių, MDS arba leukeminę transformaciją. Tokiems pacientams rekomenduojama reguliariai (maždaug kas 12 mėnesių) atlikti morfologinius ir citogenetinius kaulų čiulpų tyrimus.

Kitos specialios atsargumo priemonės

Reikia paneigti trumpalaikės neutropenijos priežastis, pvz., virusinę infekciją.

Dažnai nustatyta hematurija, nedaugeliui pacientų pasireiškė proteinurija. Norint stebėti šią komplikaciją, būtina reguliariai tirti šlapimą.

Vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas naujagimiams ir pacientams, sergantiems autoimunine neutropenija, neištirti.

Specialios atsargumo priemonės ŽIV infekuotiems pacientams

Bendras kraujo tyrimas

Reikia atidžiai stebėti ANS, ypač pirmąsias gydymo filgrastimu savaites. Kai kuriems pacientams gydymo atsakas pasireiškia labai greitai ir neutrofilų skaičius ženkliai padidėja jau po pradinės filgrastimo dozės. Pirmąsias 2-3 gydymo filgrastimu dienas rekomenduojama kiekvieną dieną nustatyti ANS. Toliau ANS rekomenduojama matuoti ne rečiau kaip du kartus per savaitę pirmąsias dvi gydymo savaites ir bent kartą per savaitę arba kas antrą savaitę palaikomojo gydymo metu. Vartojant su pertraukomis 30 MV (300 mikrogramų) filgrastimo paros dozę, ilgainiui paciento ANS gali labai svyruoti. Norint nustatyti paciento mažiausią ANS arba ANS didžiausio sumažėjimo metu, kraujo mėginius ANS nustatyti rekomenduojama imti prieš pat kiekvieną numatytą filgrastimo dozę suleidimą.

Rizika, susijusi su didelėmis mielosupresinių vaistinių preparatų dozėmis

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinių vaistinių preparatų sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Vartojant filgrastimą pacientui gali būti paskirta daugiau šių vaistinių preparatų ar didesnės jų dozės, todėl yra didesnė trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai stebėti kraujo ląstelių skaičių (žr. anksčiau).

Infekcijos ir piktybiniai navikai, sukeltys mielosupresiją

Neutropenija gali pasireikšti dėl kaulų čiulpus infiltruojančios oportunistinės infekcijos, pvz., *Mycobacterium avium* komplekso, arba piktybinių navikų, pvz., limfomos. Pacientams, kuriems nustatyta kaulų čiulpus infiltruojanti infekcija ar piktybinis procesas, kartu su neutropenijai gydyti vartojamu filgrastimu reikia skirti tinkamą esamos ligos gydymą. Filgrastimo poveikis neutropenijai, atsiradusiai dėl kaulų čiulpus infiltruojančios infekcijos ar piktybinių navikų, nenustatytas.

Visi pacientai

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 50 mg sorbitolio. Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), šio vaistinio preparato vartoti negalima, nebent tai būtų neabejotinai būtina.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Užpildyto švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinio), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Filgrastimo, vartojamo tą pačią dieną kaip ir mielosupresinė citotoksinė chemoterapija, saugumas ir veiksmingumas galutinai neištirti. Dėl greitai besidalijančių mieloidinių ląstelių jautrumo mielosupresinei citotoksinei chemoterapijai filgrastimo nerekomenduojama vartoti 24 valandas prieš chemoterapiją ir 24 valandas po jos. Preliminarūs nedidelio pacientų, vienu metu gydytų filgrastimu ir 5-fluorouracilu, skaičiaus duomenys rodo, kad gali pasunkėti neutropenija.

Galima sąveika su kitais hemopoeziniais augimo faktoriais ir citokiniais klinikiniais tyrimais dar neištirta.

Litis skatina neutrofilų išsiskyrimą, todėl tikėtina, kad jis gali stiprinti filgrastimo poveikį. Nors ši sąveika oficialiai neištirta, nėra duomenų, kad ji būtų kenksminga.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie filgrastimo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai. Triušių patelėms, patyrusioms toksinį didelių daugkartinių dozių poveikį, nustatytas padidėjęs embrionų netekimo dažnis (žr. 5.3 skyrių). Literatūroje yra duomenų apie filgrastimo prasiskverbimo per placentos barjerą atvejus.

Filgrastimo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar filgrastimas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo filgrastimu.

Vaisingumas

Filgrastimas žiurkių patelių ir patinėlių reprodukcinės veiklos ir vaisingumo nepaveikė (žr. 5.3 skyrių). Filgrastimo poveikis žmogaus vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Filgrastimas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Po filgrastimo vartojimo gali pasireikšti galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Gydymo filgrastimu metu gali pasireikšti šios sunkios nepageidaujamos reakcijos: anafilaksinė reakcija, sunkūs plaučių nepageidaujami reiškiniai (įskaitant intersticinį plaučių uždegimą ir ARDS), kapiliarų pralaidumo sindromas, sunki splenomegalija ir (arba) blužnies plyšimas, transformacija į mielodisplazinį sindromą arba leukemiją SLN sergantiems pacientams, TpŠL pacientams, kuriems atliekama alogeninių kaulų čiulpų transplantacija arba periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantacija ir pjautuvinės anemijos krizė pjautuvine anemija sergantiems pacientams.

Dažniausiai nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos: karščiavimas, kaulų ir raumenų skausmas (įeina kaulų skausmas, nugaros skausmas, artralgija, mialgija, galūnių skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, skeleto ir raumenų krūtinės srityje skausmas, kaklo skausmas), anemija, vėmimas ir pykinimas. Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo vėžiu sergantys pacientai skeleto ir raumenų skausmas 10% pacientų buvo silpnas ar vidutinio stiprumo ir 3% pacientų – stiprus.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu ir naudojantis spontanine atvejų registravimo sistema. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnos (≥1/10)	Dažnos (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažnos (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Retos (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis Bronchitas Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Šlapimo takų infekcija		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija Anemija ^e	Splenomegalija ^a Sumažėjęs haemoglobino kiekis ^e	Leukocitozė ^a	Blužnies plyšimas ^a Pjautuvinė anemija su krize
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas Padidėjęs jautrumas vaistui ^a Transplantato prieš šeimininką liga ^b	Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos		Sumažėjęs apetitas ^a	Hiperurikemija	Sumažėjęs gliukozės kiekis

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnos (≥1/10)	Dažnos (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažnos (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Retos (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)
sutrikimai		Laktatdehidrogenazės kiekio padidėjimas kraujyje	Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje	kraujyje Pseudopodagra ^b (pirofosfatinė chondrokalcinozė) Skysčių tūrio pokyčiai
Psichikos sutrikimai		Nemiga		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ^a	Galvos svaigimas Hipoestezija Parestezija		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija Hipotenzija	Venų okliuzinė liga ^d	Kapiliarų pralaidumo sindromas ^a Aortitas
Kvėpavi-mo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Skrepliavimas su krauju Dispėja Kosulys ^a Burnos ir ryklės skausmas ^a Kraujavimas iš nosies	Ūminis kvėpavimo distreso sindromas ^a Kvėpavimo nepakankamumas ^a Plaučių edema ^a Kraujavimas iš plaučių Intersticinė plaučių liga ^a Plaučių infiltracija ^a Hipoksija	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas ^{a, e} Vėmimas ^{a, e} Pykinimas ^a	Burnos skausmas Vidurių užkietėjimas ^e		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Hepatomegalija Padidėjęs šarminės fosfazės kiekis	Padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis Padidėjęs gama-glutamiltansferazės kiekis	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija ^a	Išbėrimas ^a Eritema	Makulopapulinis išbėrimas	Odos vaskulitas ^a Sweet'o sindromas (ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio	Skeleto ir raumenų skausmas ^c	Raumenų spazmai	Osteoporozė	Sumažėjęs kaulų tankis Reumatoidinio

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnos (≥1/10)	Dažnos (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažnos (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Retos (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)
sutrikimai				artrito pasunkėjimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija Hematurija	Proteinurija	Glomerulonefritas Šlapimo takų anomalija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ^a Gleivinės uždegimas ^a Karščiavimas	Krūtinės skausmas ^a Skausmas ^a Astenija ^a Negalavimas ^e Periferinė edema ^e	Reakcija injekcijos vietoje	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Transfuzinė reakcija ^e		

^aŽr. c skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

^bYra duomenų apie transplantato prieš šeimininką ligos (TpŠL) ir mirties atvejus pacientams po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos (žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

^cĮeina kaulų skausmas, nugaros skausmas, artralgija, mialgija, galūnių skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, skeleto ir raumenų krūtinės srityje skausmas, kaklo skausmas

^dAtvejai nustatyti po vaistinio preparato patekimo į rinką pacientams, kuriems atlikta kaulų čiulpų transplantacija arba PKKL mobilizacija

^eNepageidajami reiškiniai, kurie dažniau pasireiškia filgrastimą nei placebo vartojantiems pacientams, susiję su piktybinio naviko arba citotoksinės chemoterapijos pasekmėmis

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką pacientams gydymo pradžioje arba vėlesnio gydymo metu nustatytos pasireiškusios padidėjusio jautrumo tipo reakcijos, tarp jų anafilaksija, išbėrimas, urtikarija, angioneurozinė edema, dispnėja ir hipotenzija. Apskritai tokios reakcijos dažniau nustatytos suleidus vaistinio preparato į veną. Kai kuriais atvejais simptomai pasikartoję, vėl pradėjus vartoti preparatą; tai gali rodyti priežastinį ryšį. Pacientams, kuriems pasireiškė sunki alerginė reakcija, filgrastimą vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Plaučių nepageidaujamos reakcijos

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką pastebėtos plaučių nepageidaujamos reakcijos, įskaitant intersticinę plaučių ligą, plaučių edemą ir plaučių infiltraciją, kurie kai kuriais atvejais sukėlė kvėpavimo nepakankamumą arba ūminio kvėpavimo distreso sindromą (ŪKDS, angl., *acute respiratory distress syndrome (ARDS)*), kuris gali baigtis mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Splenomegalija ir blužnies plyšimas

Po gydymo filgrastimu pasireiškė splenomegalijos ir blužnies plyšimo atvejų. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Skyrus granulocitų koloniją stimuliuojantį faktorių, pastebėta kapiliarų pralaidumo sindromo atvejų. Paprastai jie pasitaiko sergantiems pažengusios stadijos piktybinėmis ligomis, sepsiu, vartojantiems kelių rūšių chemoterapijos vaistinius preparatus arba tiems, kuriems atliekama aferezė (žr. 4.4 skyrių).

Odos vaskulitas

Filgrastimu gydytiems pacientams nustatyti odos vaskulito atvejai. Vaskulito pasireiškimo filgrastimą vartojantiems pacientams mechanizmas nežinomas. Ilgalaikio vartojimo metu 2% SLN sergančių pacientų nustatytas odos vaskulitas.

Leukocitozė

Po filgrastimo vartojimo 41% donorų nustatyta leukocitozė (leukocitų skaičius $> 50 \times 10^9/l$) ir laikina trombocitopenija (trombocitų skaičius $< 100 \times 10^9/l$) ir leukaferozė nustatyta 35% donorų (žr. 4.4 skyrių).

Sweet'o sindromas

Filgrastimu gydytiems pacientams nustatyti Sweet'o sindromo (ūminės febrilinės dermatozės) atvejai.

Pseudopodagra (pirofosfatinė chondrokalcinozė)

Buvo pranešta apie pseudopodagros (pirofosfatinės chondrokalcinozės) atvejus vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi filgrastimu.

TpŠL

Yra duomenų apie transplantato prieš šeiminingą ligos (TpŠL) ir mirties atvejus pacientams, gydytiems G-KSF po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos (žr. 4.8 ir 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad filgrastimo saugumas ir veiksmingumas suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams, gydomiems citotoksine chemoterapija, yra panašūs; taigi su amžiumi susijusių filgrastimo farmakokinetikos skirtumų nėra. Vienintelis nuolat nustatytas nepageidaujamas reiškinys buvo kaulų ir raumenų skausmas, kuris nesiskyrė nuo patirties suaugusiųjų populiacijoje.

Išsamesniam filgrastimo vartojimo vaikų populiacijoje įvertinimui nepakanka duomenų.

Kitos specialios pacientų grupės

Senyvi žmonės

Bendrųjų vaisto saugumo ir veiksmingumo savybių skirtumų tarp vyresnių kaip 65 metų asmenų ir jaunesnių suaugusių (> 18 metų) asmenų, kuriems skirta citotoksinė chemoterapija, nenustatyta, o klinikinė patirtis taip pat nerodo atsako skirtumo senyviems ir jaunesniems suaugusiems asmenims. Duomenų, leidžiančių įvertinti filgrastimo vartojimą senyviems asmenims kitų patvirtintų Grastofil indikacijų atvejais, nepakanka.

SLN sergantys vaikai

Vaikams, kuriems pasireiškė sunki lėtinė neutropenija ir kuriems buvo skiriamas ilgalaikis gydymas filgrastimu, nustatyta sumažėjusio kaulų tankio ir osteoporozės atvejų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Grastofil perdozavimo poveikis neištirtas. Nutraukus gydymą filgrastimu, cirkuliuojančių neutrofilų skaičius per 1-2 dienas sumažėja 50% ir per 1-7 dienas vėl tampa normalus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliuojamieji preparatai, kolonijas stimuliuojantys faktoriai, ATC kodas – L03AA02

Grastofil yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinaminis poveikis

Žmogaus G-KSF yra glikoproteinas, reguliuojantis neutrofilų gamybą ir funkcionuojančių neutrofilų išskyrimą iš kaulų čiulpų. Grastofil, kurio sudėtyje yra rekombinantinio metionilinto žmogaus G-KSF (filgrastimo), per 24 valandas ženkliai padidina neutrofilų skaičių periferiniame kraujyje ir šiek tiek padidina monocitų skaičių. Kai kuriems SLN sergantiems pacientams filgrastimas taip pat gali šiek tiek padidinti kraujyje cirkuliuojančių eozinofilų ir bazofilų skaičių, palyginti su pradiniu. Kai kuriems šių pacientų eozinofilija arba bazofilija galėjo būti jau prieš gydymą. Gydant rekomenduojama doze, neutrofilų skaičiaus padidėjimas priklauso nuo dozės. Dėl filgrastimo poveikio žmogaus organizme atsiradę nauji neutrofilai pasižymi normalia arba sustiprėjusia funkcija, kurią patvirtina chemotaksinio ir fagocitinio aktyvumo tyrimai. Užbaigus gydymą filgrastimu, per 1-2 dienas cirkuliuojančių neutrofilų skaičius sumažėja 50% ir tampa normalus per 1-7 dienas. Filgrastimo vartojimas pacientams, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija, lemia reikšmingą neutropenijos ir febrilinės neutropenijos dažnio, sunkumo ir trukmės sumažėjimą. Gydymas filgrastimu reikšmingai sumažina febrilinės neutropenijos, antibiotikų vartojimo ir hospitalizavimo (po indukcinės chemoterapijos sergant ūmine mieloidine leukemija ar po mieloabliacinio gydymo ir po to atliktos kaulų čiulpų transplantacijos) trukmę. Karščiavimo ir dokumentuotos infekcijos dažnis nesumažėjo nė vienu iš šių atvejų. Karščiavimo trukmė nesutrumpėjo pacientams, kuriems po mieloabliacinio gydymo buvo atliekama kaulų čiulpų transplantacija.

Gydant vien filgrastimu arba juo po chemoterapijos, kraujodaros kamieninės ląstelės mobilizuojamos į periferinę kraujotaką. Šios autologinės PKKL gali būti surenkamos ir suleidžiamos po gydymo didelėmis citotoksinių vaistų dozėmis vietoj kaulų čiulpų transplantacijos arba derinant su kaulų čiulpų transplantacija. Infuzuotos PKKL greitina hemopoezės atsistatymą, mažindamos hemoraginių komplikacijų rizikos trukmę bei trombocitų transfuzijų poreikį.

Filgrastimu mobilizuotų alogeninių PKKL recipientams kraujas atsistato reikšmingai greičiau ir dėl to reikšmingai sutrumpėja laikas iki nepalaikomo trombocitų kiekio sunormalėjimo, palyginti su pacientais, kuriems persodinti alogeniniai kaulų čiulpai.

Vieno Europoje atlikto retrospektyvinio tyrimo, vertinusio gydymą G-KSF ūmia leukemija sergantiems pacientams po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos, duomenimis, gydant G-KSF, padidėja TpŠL, su gydymu susijusio mirtingumo (GSM) ir mirtingumo rizika. Atskiro tarptautinio retrospektyvinio tyrimo, kuriame dalyvavo ūmia ir lėtine mieloidine leukemija sergantys pacientai, duomenimis, poveikio TpŠL, GSM ar mirtingumo rizikai nepastebėta.

Alogeninių transplantatų tyrimų, įskaitant devynis perspektyvinius atsitiktinių imčių tyrimus, 8 retrospektyvinius tyrimus ir 1 atvejo-kontrolės tyrimą, metaanalizės duomenimis, didesnės ūmios TpŠL, lėtinės TpŠL arba ankstyvo, su gydymu susijusio, mirtingumo rizikos nepastebėta.

TpŠL ir GSM santykinė rizika (95% PI) po gydymo G-KSF po kaulų čiulpų transplantacijos					
Publikacija	Tyrimo laikotarpis	N	II-IV laipsnio ūminė TpŠL	Lėtinė TpŠL	GSM
Metaanalizė (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)

Europos retrospektyvinis tyrimas (2004 m.)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Tarptautinis retrospektyvinis tyrimas (2006 m.)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aĮ analizę buvo įtraukti tyrimai, apimantys šiuo laikotarpiu atliktą kaulų čiulpų transplantaciją; kai kurių tyrimų metu buvo gydoma GM-KSF

^bĮ analizę įtraukti pacientai, kuriems šiuo laikotarpiu buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija

Filgrastimo vartojimas sveikų donorų PKKL mobilizacijai prieš alogeninių PKKL transplantaciją

Sveikiems donorams suleidus 10 mikrogramų/kg kūno svorio per parą dozę 4-5 dienas iš eilės po oda, iš daugumos jų po dviejų leukaferazių galima surinkti $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ ląstelių/kg recipiento kūno svorio.

Pacientams, vaikams arba suaugusiesiems, sergantiems SLN (sunkia įgimta, cikline ar idiopatine neutropenija), filgrastimo vartojimas sukelia ilgalaikį ANS periferiniame kraujyje padidėjimą ir infekcijos bei su ja susijusių būklių dažnio sumažėjimą.

Filgrastimu gydant ŽIV infekuotus pacientus, palaikomas normalus neutrofilų skaičius, todėl galima pagal planą taikyti antivirusinį ir (arba) kitokį mielosupresinį gydymą. Nėra duomenų, kad ŽIV infekuotiems pacientams gydymas filgrastimu padidintų ŽIV replikaciją.

Kaip ir kiti hematopoetiniai augimo faktoriai, taip ir G-CSF *in vitro* pasižymėjo žmogaus endotelines ląsteles stimuliuojančiomis savybėmis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suleidus po oda rekomenduojamą dozę, didesnė kaip 10 ng/ml koncentracija kraujo serume išsilaikė 8-16 valandų.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris kraujyje yra apie 150 ml/kg.

Eliminacija

Suleidus į veną ar po oda, filgrastimo klirensas vyksta pagal pirmos eilės farmakokinetiką. Filgrastimo pusinės eliminacijos iš serumo laikas yra apie 3,5 valandos, esant apie 0,6 ml/min/kg klirenso greičiui. Pacientams po autologinės kaulų čiulpų transplantacijos nepertraukiamai iki 28 dienų laikotarpiu lašinant į veną filgrastimo, vaistas organizme nesikaupė, o pusinės eliminacijos laikas buvo panašus.

Tiesinis pobūdis

Leidžiant į veną ir po oda pastebima teigiama tiesinė koreliacija tarp filgrastimo dozės ir koncentracijos serume.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Filgrastimas buvo tiriamas iki 1 metų trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimais, kuriais nustatyti pokyčiai priskirtini prie tikėtino farmakologinio poveikio, įskaitant leukocitų skaičiaus padidėjimą, mieloidinę hiperplaziją, ekstramedulinę granulopoezę ir blužnies padidėjimą. Nutraukus gydymą, visi šie pokyčiai išnyko.

Filgrastimo poveikis prenataliniam vystymuisi buvo tirtas su žiurkėmis ir triušiais. Vaikingoms triušių patelėms organogenezės laikotarpiu į veną leistas (80 µg/kg/parą) filgrastimas buvo toksinis patelei ir padidino spontaninių persileidimų bei persileidimų po implantacijos dažnį, sumažino vidutinį gyvų jauniklių dydį ir vaisiaus svorį.

Remiantis pateiktais duomenimis apie kitą filgrastimo turintį vaistinį preparatą, panašų į Grastofil, buvo gauti panašūs rezultatai ir nustatytas padidėjęs vaisiaus apsigimimų dažnis leidžiant 100 µg/kg/parą dozę, kuri buvo toksinė patelei ir atitiko sisteminę ekspoziciją, maždaug 50-90 kartų viršijančią 5 µg/kg/parą klinikinę dozę vartojantiems pacientams nustatomą ekspoziciją. Toksinio nepageidaujamo poveikio embrionui ir vaisiui dar nesukeliantis dozės slenkstis šiame tyrime buvo 10 µg/kg/parą; tai atitiko sisteminę ekspoziciją, maždaug 3-5 kartus viršijančią klinikines dozes vartojantiems pacientams nustatomą ekspoziciją.

Vaikingoms žiurkėms leidžiant iki 575 µg/kg/parą dozes, toksinio poveikio patelei ir vaisiui nenustatyta. Žiurkių jaunikliams, kurie perinataliniu ir laktacijos laikotarpiu gavo filgrastimo, sulėtėjo išorinė diferenciacija ir augimas (≥ 20 µg/kg/parą) ir nežymiai sumažėjo išgyvenamumo rodiklis (100 µg/kg/parą).

Filgrastimas nesukėlė pastebimo poveikio žiurkių patelių ir patinėlių vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Ledinė acto rūgštis
Natrio hidroksidas
Sorbitolis (E420)
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Praskiestas filgrastimas gali adsorbuotis ant stiklinių ir plastikinių medžiagų.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Praskiesto infuzinio tirpalo, laikomo 2°C–8°C temperatūroje, cheminės ir fizikinės savybės nekinta 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jei tirpalas nėra nedelsiant vartojamas, laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau negalima laikyti ilgiau negu 24 valandas 2°C–8°C temperatūroje, nebent buvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C-8°C). Negalima užšaldyti.
Švirkštą laikyti dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atsitiktinis vienkartinis tirpalo atšaldymas iki užšaldymo temperatūros Grastofil stabilumui įtakos neturi. Jeigu tirpalas buvo laikomas ilgiau kaip 24 valandas arba buvo užšaldytas daugiau nei vieną kartą, Grastofil naudoti negalima.

Ambulatoriniam gydymui pacientas Grastofil iš šaldytuvo gali išimti vienintelį kartą ir ne ilgiau kaip

15 dienų laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C). Šiam laikotarpiui pasibaigus, Grastofil vėl į šaldytuvą dėti negalima, jį reikia išmesti pagal vietinius reikalavimus.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo užpildytas švirkštas su stacionariai pritvirtinta nerūdijančio plieno adata, ant švirkšto cilindro pažymėtos 1/40 padalos, žyminčios nuo 0,1 ml iki 1 ml. Užpildyto švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausos natūralios gumos (latekso, žr. 4.4 skyrių). Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml tirpalo.

Pakuočių dydis: dėžutės, kuriose yra po 1 ar 5 užpildytus švirkštus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Jei reikia, Grastofil galima praskiesti 5% gliukozės injekciniu ar infuziniu tirpalu. Niekomet nerekomenduojama skiesti iki galutinės mažesnės nei 0,2 MV (2 µg) vienam ml koncentracijos.

Prieš vartojant tirpalą reikia apžiūrėti. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra dalelių.

Jeigu pacientas gydomas filgrastimu, praskiestu iki mažesnės kaip 1,5 MV/ml (15 µg/ml) koncentracijos, reikia pridėti tiek žmogaus serumo albumino (ZSA), kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml. Pavyzdys galutiniam 20 ml injekcinio tirpalo tūriui, kai bendra filgrastimo dozė yra mažesnė nei 30 MV (300 µg), reikia pridėti 0,2 ml 200 mg/ml (20%) žmogaus albumino tirpalo.

Grastofil sudėtyje nėra konservantų. Atsižvelgiant į galimą mikrobiologinio užteršimo riziką, Grastofil užpildyti švirkštai yra skirti tik vienkartiniam naudojimui.

Praskiedus 5% gliukozės, Grastofil yra suderinamas su pakuote pagaminta iš stiklo ar plastiko, įskaitant PVC, poliolefino (polipropileno ir polietileno kopolimero) bei polipropileno pakuotę.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2013 m. spalio 18 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios(-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Grastofil 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte
filgrastimas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte yra 30 milijonų vienetų (300 mikrogramų)
filgrastimo (600 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, sorbitolis (E420), polisorbato 80 ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas 0,5 ml tirpalo

5 užpildyti švirkštai 0,5 ml tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

Negalima kratyti.

Leisti po oda ir į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Praskiestą Grastofil infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 24 valandas, jei laikoma 2 °C–8 °C
temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

EU/1/13/877/001 1 užpildytas švirkštas
EU/1/13/877/002 5 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Grastofil 30 MV/0,5 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Grastofil 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirškšte
filgrastimas
s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Grastofil 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte
filgrastimas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte yra 48 milijonų vienetų (480 mikrogramų)
filgrastimo (960 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, sorbitolis (E420), polisorbatai 80 ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas 0,5 ml tirpalo

5 užpildyti švirkštai 0,5 ml tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

Negalima kratyti.

Leisti po oda ir į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/13/877/003 1 užpildytas švirkštas
EU/1/13/877/004 5 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Grastofil 48 MV/0,5 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Grastofil 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte
filgrastimas
s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Grastofil 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirškšte filgrastimas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Grastofil ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Grastofil
3. Kaip vartoti Grastofil
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Grastofil
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Grastofil ir kam jis vartojamas

Kas yra Grastofil

Grastofil sudėtyje yra veikliosios medžiagos filgrastimo. Grastofil yra baltųjų kraujo ląstelių augimo faktorius (granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius) ir priklauso citokinais vadinamų vaistų grupei. Augimo faktoriai yra natūraliai organizme sintetinami baltymai, bet juos taip pat galima pagaminti biotechnologijų būdu ir vartoti kaip vaistus. Grastofil veikia kaulų čiulpus, skatindamas gaminti daugiau baltųjų kraujo ląstelių.

Baltųjų kraujo ląstelių skaičius būna sumažėjęs (neutropenija) dėl kelių priežasčių, ir dėl to organizmas tampa mažiau atsparus infekcijoms. Filgrastimas skatina kaulų čiulpus (audinius, kuriuose gaminamos naujos kraujo ląstelės) gaminti daugiau baltųjų kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcija Jūsų organizme.

Kam Grastofil vartojamas

Gydytojas skyrė Jums šį vaistą, vartojamą gydyti neutropenijai – būklei, kai organizme gaminama per mažai neutrofilų, gydyti. Neutropenija gali būti ilgalaikė būklė, kai organizme gaminama nepakankamai neutrofilų, ją taip pat gali sukelti vaistai, vartojami vėžiui gydyti. Kai kuriais atvejais Jūsų organizme gali būti gaminama pakankamai neutrofilų, tačiau gydydamas Jus nuo vėžio gydytojas gali norėti padidinti tam tikrų kraujo ląstelių (CD34 ląstelių) skaičių ir jas paimiti. Ląstelės imamos taikant procesą, vadinamą afereze. Šios paimitos ląstelės Jums bus grąžintos po to, kai Jums bus skirtos labai didelės vaistų nuo vėžio dozės, kad Jūsų ląstelės greičiau taptų normalios. Gydytojas Jums paaiškins, kodėl esate gydomi Grastofil.

Grastofil galima vartoti:

- baltųjų kraujo ląstelių skaičiui padidinti po gydymo chemoterapija, kad būtų išvengta infekcijų;
- baltųjų kraujo ląstelių skaičiui padidinti po kaulų čiulpų transplantacijos, kad būtų išvengta infekcijų;

- baltųjų kraujo ląstelių skaičiui padidinti, jei pasireiškia sunki lėtinė neutropenija, kad būtų išvengta infekcijų;
- progresavusia ŽIV infekcija sergantiems pacientams, kad būtų sumažinta infekcijų rizika;
- prieš pradėdant chemoterapiją didelėmis dozėmis, paskatinti kamieninių ląstelių gamybą kaulų čiulpuose, kurias būtų galima surinkti, o po gydymo vėl Jums suleisti. Galima paimti Jūsų arba donoro ląsteles. Kamieninės ląstelės vėl pateks į kaulų čiulpus ir iš jų susidarys kraujo ląstelės.

2. Kas žinotina prieš vartojant Grastofil

Grastofil vartoti negalima

- jeigu yra alergija filgrastimui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Grastofil:

Pasakykite gydytojui, prieš pradėdant gydymą, **jeigu sergate**:

- osteoporoze (kaulų liga);
- pjautuvine anemija, nes filgrastimas gali sukelti pjautuvinės anemijos krizę.

Gydymo Grastofil metu nedesdami pasakykite gydytojui, jeigu:

- pasireiškė netikėtų alergijos požymių, tokių kaip odos bėrimas, niežulys ar dilgėlinė, veido, lūpų, liežuvio ar kitų kūno dalių patinimas, dusulys, švokštimas ar sutrikęs kvėpavimas, nes tai gali būti pirmieji sunkios alerginės reakcijos (padidėjusio jautrumo) požymiai;
- paburko veidas arba čiurnos, atsirado kraujo šlapime, šlapimas tapo rudos spalvos arba pastebėjote, kad šlapimo kiekis tapo mažesnis nei įprastai (gromeluronefritas);
- skauda viršutinės pilvo dalies kairėje pusėje, po kairiuoju šonkaulių lanku arba kairiojo peties viršutinėje dalyje (tai gali būti blužnies padidėjimo (splenomegalijos) arba galbūt blužnies plyšimo simptomai);
- pastebėjote neįprastą kraujavimą arba kraujosruvas (tai gali būti trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimo (trombocitopenijos) ir dėl to susilpnėjusio kraujo gebėjimo krešėti simptomai);

Aortos (didžiosios kraujagyslės, kuria kraujas iš širdies teka į visas kūno dalis ir organus) uždegimo, pasireiškiančio pacientams, sergantiems vėžiu, ir sveikiems donorams, atvejų užregistruojama retai. Simptomai gali būti tokie: karščiavimas, pilvo skausmas, negalavimas, nugaros skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai. Pasakykite gydytojui, jeigu patiriate šiuos simptomus.

Atsako į filgrastimą praradimas

Jei gydant filgrastimu praradote atsaką į gydymą arba nepavyko išlaikyti atsako, gydytojas ištirs priežastis, įskaitant ir tai, ar Jūsų organizme atsirado antikūnų, kurie neutralizuoja filgrastimo poveikį.

Galbūt gydytojas norės atidžiai Jus stebėti (žr. pakuotės lapelio 4 skyrių).

Jeigu sergate sunkia lėtine neutropenija, Jums gali būti kraujo vėžio (leukemijos, mielodisplazinio sindromo (MDS)) atsiradimo rizika. Turite pasikalbėti su gydytoju apie kraujo vėžio atsiradimo riziką ir tyrimus, kuriuos reikia atlikti. Jeigu Jums atsirado arba gali atsirasti kraujo vėžys, Grastofil vartoti negalima, nebent tai daryti nurodė gydytojas.

Jeigu esate kamieninių ląstelių donoras, Jums turi būti nuo 16 iki 60 metų.

Specialių atsargumo priemonių reikia vartojant kitus vaistus, skatinančius baltųjų kraujo ląstelių gamybą

Grastofil priklauso vaistų grupei, kurie skatina baltųjų kraujo ląstelių gamybą. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas turi visada tiksliai užrašyti, kokį vaistą vartojate.

Kiti vaistai ir Grastofil

Grastofil negalima vartoti 24 valandas prieš chemoterapiją ir 24 valandas po jos.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Grastofil vartojimas nėštumo ir žindymo metu neištirtas.

Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu:

- esate nėščia arba žindote kūdikį;
- manote, kad galbūt esate nėščia arba
- planuojate pastoti.

Jeigu gydant Grastofil pastosite, praneškite gydytojui.

Jei vartojate Grastofil, žindymą reikia nutraukti, nebent gydytojas nurodys elgtis kitaip.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Grastofil gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Šis vaistas gali sukelti galvos svaigimą. Jums suleidus Grastofil ir prieš vairuojant ar valdant mechanizmus, patartina palaukti ir pažiūrėti, kaip jaučiatės.

Grastofil sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename Grastofil ml yra 50 mg sorbitolio.

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), Jums (ar Jūsų vaikui) šio vaisto vartoti negalima. Pacientų, kuriems yra IFN, organizmas negali suskaidyti šio vaisto sudėtyje esančios fruktozės ir tai gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį.

Prieš vartojant šio vaisto, turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra IFN arba Jūsų vaikas daugiau negali vartoti saldaus maisto ar gėrimų dėl atsirandančio pykinimo, vėmimo, ar nemalonaus poveikio (pilvo pūtimo, skrandžio dieglių ar viduriavimo).

Grastofil sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Grastofil užpildytame švirkšte yra sausos natūralios gumos

Užpildyto švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinio), kuri gali sukelti alerginę reakciją.

3. Kaip vartoti Grastofil

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Įprasta Grastofil dozė gali būti įvairi ir priklausys nuo Jūsų ligos bei kūno svorio. Gydytojas pasakys, kiek Grastofil Jūs turėsite vartoti.

Dozė

Grastofil ir neutropenija (mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius), susijusi su chemoterapija

Įprasta dozė yra po 0,5 milijono vienetų (5 mikrogramai) kilogramui kūno svorio kiekvieną dieną. Pavyzdžiui, jei sveriate 60 kilogramų, Jūsų paros dozė bus 30 milijonų vienetų (300 mikrogramų). Gydymas Grastofil paprastai trunka apie 14 dienų. Tačiau sergant kai kuriomis ligomis, gali tekti gydytis ilgiau, maždaug apie mėnesį.

Grastofil ir kaulų čiulpų transplantacija

Įprasta pradinė dozė yra 1 milijonas vienetų (10 mikrogramų) kilogramui kūno svorio, vartojama kiekvieną dieną infuzijos būdu. Pavyzdžiui, jei sveriate 60 kg, Jūsų paros dozė bus 60 milijonų vienetų (600 mikrogramų). Pirmąją „Grastofil“ dozę paprastai gausite praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms nuo chemoterapijos ir ne mažiau kaip 24 valandoms nuo kaulų čiulpų transplantacijos. Po to gydytojas gali atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų, kaip veikia gydymas ir kiek laiko jį reikia tęsti.

Grastofil ir sunki lėtinė neutropenija (mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius)

Įprasta pradinė dozė yra nuo 0,5 milijono vienetų (5 mikrogramų) iki 1,2 milijono vienetų (12 mikrogramų) kilogramui kūno svorio kiekvieną dieną, skiriant visą dozę arba ją padalinant per kelis kartus. Po to gydytojas gali atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų, kaip veikia gydymas Grastofil ir kokia dozė Jums geriausiai tinka. Gydant neutropeniją, Grastofil reikia vartoti ilgai.

Grastofil ir neutropenija (mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius) ŽIV infekuotiems pacientams

Įprasta pradinė dozė yra nuo 0,1 milijono vienetų (1 mikrogramo) iki 0,4 milijono vienetų (4 mikrogramų) kilogramui kūno svorio kiekvieną dieną. Gydytojas gali reguliariai atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, kaip veikia gydymas Grastofil. Kai baltųjų kraujo ląstelių skaičius vėl taps normalus, galbūt vaisto bus galima vartoti rečiau nei kartą per parą. Grastofil gali tekti vartoti ilgai, kad būtų galima palaikyti normalų baltųjų kraujo ląstelių skaičių kraujyje.

Grastofil ir periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantacija (kamieninės ląstelės, paimtos iš kraujo naudoti kaulų čiulpų transplantacijai)

Jei esate kamieninių ląstelių donoras pačiam sau, įprasta dozė yra nuo 0,5 milijono vienetų (5 mikrogramų) iki 1 milijono vienetų (10 mikrogramų) kilogramui kūno svorio kiekvieną dieną. Gydymas Grastofil truks iki 2 savaitių. Gydytojas reguliariai tirs kraują, kad nustatytų tinkamiausią laiką kamieninėms ląstelėms paimti.

Jei esate kamieninių ląstelių donoras kitam asmeniui, įprasta dozė yra 1 milijonas vienetų (10 mikrogramų) kilogramui kūno svorio kiekvieną dieną. Gydymas Grastofil truks 4-5 dienas. Gydytojas reguliariai tirs kraują, kad nustatytų tinkamiausią laiką kamieninėms ląstelėms paimti.

Kaip Grastofil leidžiamas

Grastofil paprastai kasdien leidžiamas į audinius, esančius iš karto po oda (tai vadinama poodine injekcija). Be to, jį galima kasdien lėtai leisti į veną (tai vadinama infuzija į veną).

Jeigu šis vaistas Jums leidžiamas po oda, gydytojas gali Jums pasiūlyti išmokti leisti vaistą patiems. Gydytojas arba slaugytoja Jums nurodys, kaip tai daryti (žr. informaciją, kaip patiems leisti vaistą, pateikiamą lapelio pabaigoje). Nemėginkite patys leisti vaisto, kol Jūs nepamokė, kaip tai daryti. Dalis Jums reikalingos informacijos pateikiama šio lapelio pabaigoje, tačiau tinkamam ligos gydymui užtikrinti būtinas glaudus ir nuolatinis bendradarbiavimas su gydytoju.

Kiek laiko aš turėsiu vartoti Grastofil?

Jums reikės vartoti Grastofil, kol baltųjų kraujo ląstelių skaičius taps normalus. Bus periodiškai atliekami kraujo tyrimai, kad būtų galima stebėti baltųjų kraujo ląstelių skaičių Jūsų organizme. Gydytojas Jums pasakys, kiek laiko reikės vartoti Grastofil.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Grastofil skiriamas gydyti vaikams ir paaugliams, kuriems taikoma chemoterapija ar kuriems nustatytas labai mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija). Dozavimas vaikams ir paaugliams, kuriems taikoma chemoterapija, yra toks pat, kaip suaugusiems žmonėms.

Informacija, kaip leisti Grastofil patiems

Šiame skyriuje pateikiama informacija, kaip leisti Grastofil patiems.

Svarbu! Svarbu, kad nemėgintumėte patys leisti vaisto, jei gydytojas ar slaugytoja Jūsų specialiai nepamokė, kaip tai daryti.

Grastofil suleidžiamas į audinius, esančius iš karto po oda. Tai vadinama poodine injekcija.

Reikalingos priemonės

Kad galėtumėte patys susileisti vaistą po oda, Jums reikės:

- naujo Grastofil užpildyto švirkšto ir
- spiritu suvilgytų ar panašių servetėlių.

Ką turiu padaryti prieš leisdamasis po oda Grastofil?

1. Išimkite švirkštą iš šaldytuvo. Palikite švirkštą kambario temperatūroje 15 °C – 25 °C) maždaug 30 minučių arba kelias minutes atsargiai palaikykite užpildytą švirkštą rankoje. Taip leisti vaistą bus maloniau. Negalima Grastofil šildyti jokiais kitais būdais (pvz., negalima šildyti mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje).
2. Nekratykite užpildyto švirkšto.
3. Negalima nuimti adatos dangtelio, kol nesate pasiruošę leisti vaistą.
4. Gerai nusiplaukite rankas.
5. Pasirinkite patogią, gerai apšviestą, švarią vietą ir pasidėkite visas priemones taip, kad galėtumėte lengvai jas pasiekti.

Kaip pasiruošti Grastofil injekcijai?

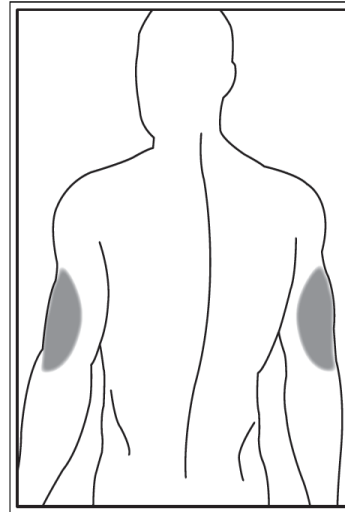
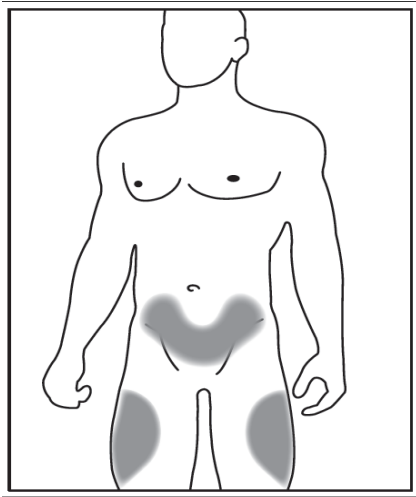
Prieš leisdamiesi Grastofil, turite atlikti šiuos veiksmus:

1. Kad nesulenktumėte adatos, atsargiai nuimkite nuo adatos plastikinį dangtelį jo nesukdami.
2. Nelieskite adatos ir nestumkite stūmoklio.
3. Užpildytame švirkšte galite pastebėti mažą oro burbuliuką. Prieš leidžiant vaistą oro burbuliuko pašalinti nereikia. Leidžiant tirpalą oro burbuliukas nepavojingas.
4. Ant Grastofil švirkšto cilindro yra sužymėtos padalos. Laikykite švirkštą adata į viršų. Iš lėto stumkite stūmoklį į viršų iki skaičiaus (ml), atitinkančio gydytojo Jums skirtą Grastofil dozę.
5. Dabar užpildytą švirkštą galite naudoti.

Į kurią vietą leisti vaistą?

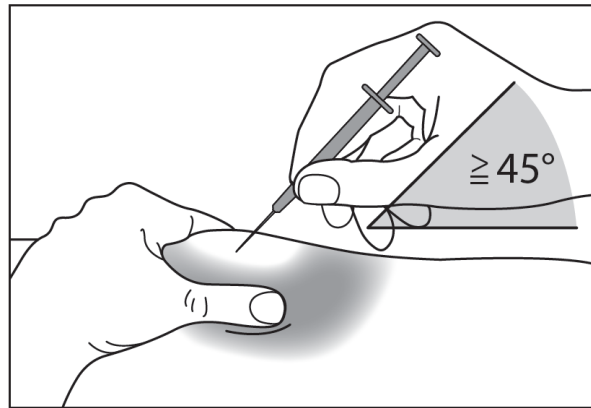
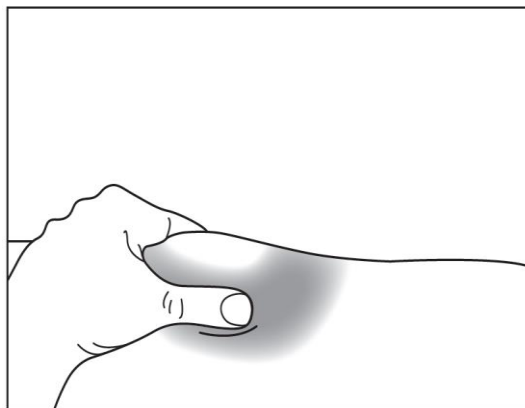
Tinkamiausios vietos pačiam leisti vaistą yra viršutinė šlaunų dalis ir pilvas. Jei vaistą Jums leidžia kitas asmuo, taip pat galima leisti į užpakalinę rankų pusę.

Pastebėję, kad oda paraudo ar peršti, injekcijos vietą kiekvieną kartą galite keisti.



Kaip leistis vaistą?

1. Dezinfekuokite odą spiritu suvilgyta servetėle ir nykščiu bei smiliumi (nespausdami) suimkite odą.
2. Įbeskite visą adatą į odą, kaip parodė slaugytoja arba gydytojas.
3. Šiek tiek patraukite stūmoklį, kad patikrintumėte, ar nepradūrėte kraujagyslės. Jei švirkšte matote kraujo, ištraukite adatą ir durkite į kitą vietą.
4. Visą laiką laikydami suėmę odą, lėtai ir tolygiai stumkite stūmoklį, kol švirkštas ištuštės.
5. Ištraukite adatą ir paleiskite odą. Naudotų adatų nebeuždenkite, nes galite netyčia įsidurti.
6. Jei pastebėjote kraujo dėmelę, galite švelniai nuvalyti ją vatos gumulėliu ar audiniu. Netrinkite injekcijos vietos. Jei reikia, galite uždenkti injekcijos vietą pleistru.
7. Kiekvieną švirkštą naudokite tik vienai injekcijai. Švirkšte likusio Grastofil naudoti negalima.



Įsidėmėkite: kilus nesklandumų, nedvejodami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją pagalbos ar patarimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Grastofil dozę?

Pavartojus per didelę Grastofil dozę, reikia kiek galima greičiau kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Grastofil

Jei praleidoti injekciją, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą injekciją. Kreipkitės į gydytoją ir pasitarkite, kada turėtumėte leistis kitą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydymo metu **nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu:

- pasireiškė alerginė reakcija, įskaitant silpnumą, sumažėjusį kraujospūdį, pasunkėjusį kvėpavimą, veido patinimą (anafilaksiją), odos išbėrimą, niežintį išbėrimą (dilgėlinę), veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą (angioneurozinę edemą) ir dusulį (dispneją);
- pradėjote kosėti, karščiuoti ir tapo sunku kvėpuoti (pasireiškė dusulys), nes tai gali būti ūminio kvėpavimo sutrikimo sindromo (ŪKSS, angl., Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) požymiai;
- jums pasireiškė inkstų pažeidimas (glomerulonefritas). Filgrastimo vartojusiems pacientams buvo nustatytas inkstų pažeidimas. Jeigu paburko veidas ar čiurnos, šlapime atsirado kraujo, šlapimas tapo rudos spalvos arba pastebėjote, kad šlapinatės mažiau nei įprastai, nedelsdami skambinkite gydytojui;
- jums pasireiškia kuris nors iš šių šalutinių poveikių ar keli jų:
 - tinimas arba išpurtimas, kuris gali būti susijęs su retesniu šlapinimusi, sunkus kvėpavimas, tinimas pilvo srityje ir pilnumo pojūtis bei bendras nuovargio jausmas. Paprastai šie simptomai atsiranda greitai.
Šie simptomai gali reikšti būklę, vadinamą kapiliarų pralaidumo sindromu, dėl kurio kraujas iš smulkių kraujagyslių nuteka į organizmą; šiuo atveju reikalinga skubi gydytojo pagalba;
- jums pasireiškia keli iš šių šalutinių poveikių:
 - karščiavimas arba drebulys ar stiprus šalimo pojūtis, dažnas širdies plakimas, sumišimas ar dezorientacija, dusulys, stiprus skausmas ar diskomfortas bei šalta ir drėgna arba prakaituojanti oda.
Šie simptomai gali reikšti būklę, vadinamą sepsiu (dar vadinamą kraujo užkrėtimu), sunkią infekciją su viso organizmo uždegimine reakcija, kuri gali būti pavojinga gyvybei; šiuo atveju reikalinga skubi gydytojo pagalba;
- pradėjo skaudėti viršutinės pilvo dalies kairėje pusėje, po kairiuoju šonkaulių lanku arba peties viršutinėje dalyje, nes tai gali būti blužnies sutrikimas (blužnies padidėjimas (splenomegalija) arba blužnies plyšimas);
- Jums gydoma sunki lėtinė neutropenija ir Jūsų šlapime yra kraujo (hematurija). Gydytojas gali reguliariai tikrinti šlapimą, jei pasireiškė šis šalutinis poveikis arba jei šlapime aptinkama baltymo (proteinurija).

Vartojant Grastofil, dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis yra skausmas kauluose ir raumenyse (skeleto ir raumenų skausmas), kurį galima sumažinti įprastiniais skausmą malšinančiais vaistais (analgetikais). Pacientams, kuriems atliekama kamieninių ląstelių ar kaulų čiulpų transplantacija, gali pasireikšti transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL); tai yra donoro ląstelių reakcija prieš pacientą, kuriam transplantuojama. Šios ligos požymiais ir simptomais gali būti rankų delnų ar kojų padų išbėrimas bei opos ir žaizdelės ar skausmas burnoje, žarnose, kepenyse, odoje arba akyse, plaučiuose, makštyje ir sąnariuose.

Sveikiems kamieninių ląstelių donorams gali padaugėti baltųjų kraujo ląstelių (leukocitozė) ir sumažėti trombocitų, dėl to sumažėja kraujo gebėjimas krešėti (trombocitopenija). Šiuos reiškinius gydytojas stebės.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs trombocitų skaičius, dėl kurio sumažėja kraujo gebėjimas krešėti (trombocitopenija);
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija);
- galvos skausmas;
- viduriavimas;

- vėmimas;
- pykinimas;
- neįprastas plaukų slinkimas ar plonėjimas (alopecija);
- nuovargis;
- virškinimo trakto gleivinės nuo burnos iki išangės maudimas ir patinimas (gleivinės uždegimas);
- karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių):

- plaučių uždegimas (bronchitas);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- šlapimo takų infekcija;
- sumažėjęs apetitas;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- galvos svaigimas;
- sumažėjęs jautrumo pojūtis, ypač odos (hipoestezija);
- plaštakų ar pėdų dilgčiojimas arba tirpimas (parestzija);
- sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija);
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- kosulys;
- kosėjimas krauju;
- burnos ir gerklės skausmas;
- kraujavimas iš nosies (epistaksė);
- vidurių užkietėjimas;
- burnos skausmas;
- kepenų padidėjimas (hepatomegalija);
- išbėrimas;
- odos paraudimas (eritema);
- raumenų spazmai;
- skausmas šlapinantis (dizurija);
- krūtinės skausmas;
- skausmas;
- bendras silpnumas (astenija);
- prasta bendra savijauta (negalavimas);
- plaštakų ir pėdų tinimas (periferinė edema);
- padidėjęs tam tikrų fermentų kiekis kraujyje;
- kraujo sudėties pokyčiai;
- transfuzinė reakcija.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių):

- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus padidėjimas (leukocitozė);
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas);
- transplantuotų kaulų čiulpų atmetimas (transplantato prieš šeimininką liga);
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, kuris gali sukelti podagrą (hiperurikemija);
- kepenų pažeidimas dėl užsikimšusių mažųjų venų kepenyse (venų okliuzinė liga);
- plaučiai neveikia taip kaip turėtų, dėl to pasireiškia dusulys (kvėpavimo nepakankamumas);
- patinimas ir (arba) skystis plaučiuose (plaučių edema);
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga);
- plaučių rentgenogramų pokyčiai (plaučių infiltracija);
- kraujavimas iš plaučių;
- nepakankama deguonies absorbcija plaučiuose (hipoksija);
- gumbuotas odos išbėrimas (makulopapulinis išbėrimas);
- liga, dėl kurios sumažėja kaulų tankis, jie tampa silpnesni, trapesni ir greičiau lūžta (osteoporozė);
- reakcija injekcijos vietoje.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių):

- stiprus kaulų, krūtinės, žarnų ar sąnarių skausmas (pjautuvinė anemija su krize);
- staigi gyvybei pavojinga alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija);
- sąnarių skausmas ir patinimas, panašus į podagrą (pseudopodagra);
- skysčių reguliacijos organizme pokytis, galintis sukelti paburkimą (skysčių tūrio pokyčiai);
- odos kraujagyslių uždegimas (odos vaskulitas);
- slyvos spalvos iškilusių, skausmingų židinių atsiradimas galūnėse, kartais ant veido ir kaklo, kartu su karščiavimu (Sweet'o sindromas);
- reumatoidinio artrito pasunkėjimas;
- neįprastas šlapimo pokytis;
- sumažėjęs kaulų tankis;
- Aortos (didžiosios kraujagyslės, kuria kraujas iš širdies teka į visas kūno dalis ir organus) uždegimas, žr. 2 skyrių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Grastofil

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir užpildyto švirkšto po „Tinka iki“/„EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C); negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Grastofil galima iš šaldytuvo išimti vienintelį kartą ir ne ilgiau kaip 15 dienų laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C), kuris neviršija pažymėtos tinkamumo datos. Palaikius Grastofil kambario temperatūroje, vėl į šaldytuvą jo dėti negalima. Grastofil švirkštų, kurie ilgiau kaip 15 dienų buvo laikomi ne šaldytuve, naudoti negalima, juos reikia išmesti pagal vietinius reikalavimus.

Pastebėjus drumzlių, spalvos pasikeitimą ar dalelių, Grastofil vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Grastofil sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra filgrastimas. Kiekviename mililitre tirpalo yra 60 milijonų vienetų (MV) (atitinka 600 mikrogramų [µg]) filgrastimo. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 30 MV (300 mikrogramų) filgrastimo 0,5 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, sorbitolis (E420), polisorbatais 80 ir injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Grastofil“.

Grastofil išvaizda ir kiekis pakuotėje

Grastofil yra skaidrus, bespalvis injekcinis ar infuzinis tirpalas. Jis tiekiamas užpildytame švirkšte su adata, ant švirkšto cilindro pažymėtos 1/40 padalos, žyminčios nuo 0,1 ml iki 1 ml. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml tirpalo.

Grastofil tiekiamas pakuotėse po 1 ir 5 užpildytus švirkštus su injekcine adata.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas: MMMM m

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, turi būti aiškiai užrašytas suvartoto vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris.

Jei reikia, Grastofil galima praskiesti 5% gliukozės tirpalu. Niekomet nerekomenduojama skiesti iki galutinės mažesnės kaip 0,2 MV (2 mikrogramų) vienam ml koncentracijos.

Prieš vartojant tirpalą reikia apžiūrėti. Galima vartoti tik skaidrą tirpalą, kuriame nėra dalelių.

Jeigu pacientas gydomas filgrastimu, praskiestu iki mažesnės kaip 1,5 MV (15 µg) vienam ml koncentracijos, reikia pridėti tiek žmogaus albumino, kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml.

Pavyzdys: galutiniam leidžiamam 20 ml tūriui, kai bendra filgrastimo dozė yra mažesnė nei 30 MV (300 µg), reikia pridėti 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) žmogaus albumino tirpalo.

Praskiedus 5 % gliukozės tirpalu, Grastofil yra suderinamas su pakuote pagaminta iš stiklo ar plastiko, įskaitant gaminius iš PVC, poliolefino (polipropileno ir polietileno kopolimero) bei polipropileno.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Grastofil 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte filgrastimas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Grastofil ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Grastofil
3. Kaip vartoti Grastofil
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Grastofil
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Grastofil ir kam jis vartojamas

Kas yra Grastofil

Grastofil sudėtyje yra veikliosios medžiagos filgrastimo. Grastofil yra baltųjų kraujo ląstelių augimo faktorius (granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius) ir priklauso citokinais vadinamų vaistų grupei. Augimo faktoriai yra natūraliai organizme sintetinami baltymai, bet juos taip pat galima pagaminti biotechnologijų būdu ir vartoti kaip vaistus. Grastofil veikia kaulų čiulpus, skatindamas gaminti daugiau baltųjų kraujo ląstelių.

Baltųjų kraujo ląstelių skaičius būna sumažėjęs (neutropenija) dėl kelių priežasčių, ir dėl to organizmas tampa mažiau atsparus infekcijoms. Filgrastimas skatina kaulų čiulpus (audinius, kuriuose gaminamos naujos kraujo ląstelės) gaminti daugiau baltųjų kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcija Jūsų organizme.

Kam Grastofil vartojamas

Gydytojas skyrė Jums šį vaistą, vartojamą gydyti neutropenijai – būklei, kai organizme gaminama per mažai neutrofilų, gydyti. Neutropenija gali būti ilgalaikė būklė, kai organizme gaminama nepakankamai neutrofilų, ją taip pat gali sukelti vaistai, vartojami vėžiui gydyti. Kai kuriais atvejais Jūsų organizme gali būti gaminama pakankamai neutrofilų, tačiau gydydamas Jus nuo vėžio gydytojas gali norėti padidinti tam tikrų kraujo ląstelių (CD34 ląstelių) skaičių ir jas paimiti. Ląstelės imamos taikant procesą, vadinamą afereze. Šios paimitos ląstelės Jums bus grąžintos po to, kai Jums bus skirtos labai didelės vaistų nuo vėžio dozės, kad Jūsų ląstelės greičiau taptų normalios. Gydytojas Jums paaiškins, kodėl esate gydomi Grastofil.

Grastofil galima vartoti:

- baltųjų kraujo ląstelių skaičiui padidinti po gydymo chemoterapija, kad būtų išvengta infekcijų;
- baltųjų kraujo ląstelių skaičiui padidinti po kaulų čiulpų transplantacijos, kad būtų išvengta infekcijų;
- baltųjų kraujo ląstelių skaičiui padidinti, jei pasireiškia sunki lėtinė neutropenija, kad būtų išvengta infekcijų;
- progresavusia ŽIV infekcija sergantiems pacientams, kad būtų sumažinta infekcijų rizika;
- prieš pradėdant chemoterapiją didelėmis dozėmis, paskatinti kamieninių ląstelių gamybą kaulų čiulpuose, kurias būtų galima surinkti, o po gydymo vėl Jums suleisti. Galima paimti Jūsų arba donoro ląsteles. Kamieninės ląstelės vėl pateks į kaulų čiulpus ir iš jų susidarys kraujo ląstelės.

2. Kas žinotina prieš vartojant Grastofil

Grastofil vartoti negalima

- jeigu yra alergija filgrastimui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Grastofil:

Pasakykite gydytojui, prieš pradėdant gydymą, **jeigu sergate**:

- osteoporoze (kaulų liga);
- pjautuvine anemija, nes filgrastimas gali sukelti pjautuvinės anemijos krizę.

Gydymo Grastofil metu nedesdami pasakykite gydytojui, jeigu:

- pasireiškė netikėtų alergijos požymių, tokių kaip odos bėrimas, niežulys ar dilgėlinė, veido, lūpų, liežuvio ar kitų kūno dalių patinimas, dusulys, švokštimas ar sutrikęs kvėpavimas, nes tai gali būti pirmieji sunkios alerginės reakcijos (padidėjusio jautrumo) požymiai;
- paburko veidas arba čiurnos, atsirado kraujo šlapime, šlapimas tapo rudos spalvos arba pastebėjote, kad šlapimo kiekis tapo mažesnis nei įprastai (glomerulonefritas);
- skauda viršutinės pilvo dalies kairėje pusėje, po kairiuoju šonkaulių lanku arba kairiojo peties viršutinėje dalyje (tai gali būti blužnies padidėjimo (splenomegalijos) arba galbūt blužnies plyšimo simptomai);
- pastebėjote neįprastą kraujavimą arba kraujosruvas (tai gali būti trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimo (trombocitopenijos) ir dėl to susilpnėjusio kraujo gebėjimo krešėti simptomai);

Aortos (didžiosios kraujagyslės, kuria kraujas iš širdies teka į visas kūno dalis ir organus) uždegimo, pasireiškiančio pacientams, sergantiems vėžiu, ir sveikiems donorams, atvejų užregistruojama retai. Simptomai gali būti tokie: karščiavimas, pilvo skausmas, negalavimas, nugaros skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai. Pasakykite gydytojui, jeigu patiriate šiuos simptomus.

Atsako į filgrastimą praradimas

Jei gydant filgrastimu praradote atsaką į gydymą arba nepavyko išlaikyti atsako, gydytojas ištirs priežastis, įskaitant ir tai, ar Jūsų organizme atsirado antikūnų, kurie neutralizuoja filgrastimo poveikį.

Galbūt gydytojas norės atidžiai Jus stebėti (žr. pakuotės lapelio 4 skyrių).

Jeigu sergate sunkia lėtine neutropenija, Jums gali būti kraujo vėžio (leukemijos, mielodisplazinio sindromo (MDS)) atsiradimo rizika. Turite pasikalbėti su gydytoju apie kraujo vėžio atsiradimo riziką ir tyrimus, kuriuos reikia atlikti. Jeigu Jums atsirado arba gali atsirasti kraujo vėžys, Grastofil vartoti negalima, nebent tai daryti nurodė gydytojas.

Jeigu esate kamieninių ląstelių donoras, Jums turi būti nuo 16 iki 60 metų.

Specialių atsargumo priemonių reikia vartojant kitus vaistus, skatinančius baltųjų kraujo ląstelių gamybą

Grastofil priklauso vaistų grupei, kurie skatina baltųjų kraujo ląstelių gamybą. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas turi visada tiksliai užrašyti, kokį vaistą vartojate.

Kiti vaistai ir Grastofil

Grastofil negalima vartoti 24 valandas prieš chemoterapiją ir 24 valandas po jos.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Grastofil vartojimas nėštumo ir žindymo metu neištirtas.

Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu:

- esate nėščia arba žindote kūdikį;
- manote, kad galbūt esate nėščia arba
- planuojate pastoti.

Jeigu gydant Grastofil pastosite, praneškite gydytojui.

Jei vartojate Grastofil, žindymą reikia nutraukti, nebent gydytojas nurodys elgtis kitaip.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Grastofil gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Šis vaistas gali sukelti galvos svaigimą. Jums suleidus Grastofil ir prieš vairuojant ar valdant mechanizmus, patartina palaukti ir pažiūrėti, kaip jaučiatės.

Grastofil sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename Grastofil ml yra 50 mg sorbitolio.

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), Jums (ar Jūsų vaikui) šio vaisto vartoti negalima. Pacientų, kuriems yra IFN, organizmas negali suskaidyti šio vaisto sudėtyje esančios fruktozės ir tai gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį.

Prieš vartojant šio vaisto, turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra IFN arba Jūsų vaikas daugiau negali vartoti saldaus maisto ar gėrimų dėl atsirandančio pykinimo, vėmimo, ar nemalonaus poveikio (pilvo pūtimo, skrandžio dieglių ar viduriavimo).

Grastofil sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Grastofil užpildytame švirkšte yra sausos natūralios gumos

Užpildyto švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinio), kuri gali sukelti alerginę reakciją.

3. Kaip vartoti Grastofil

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Įprasta Grastofil dozė gali būti įvairi ir priklausys nuo Jūsų ligos bei kūno svorio. Gydytojas pasakys, kiek Grastofil Jūs turėsite vartoti.

Dozė

Grastofil ir neutropenija (mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius), susijusi su chemoterapija

Įprasta dozė yra po 0,5 milijono vienetų (5 mikrogramai) kilogramui kūno svorio kiekvieną dieną. Pavyzdžiui, jei sveriate 60 kilogramų, Jūsų paros dozė bus 30 milijonų vienetų (300 mikrogramų). Gydymas Grastofil paprastai trunka apie 14 dienų. Tačiau sergant kai kuriomis ligomis, gali tekti gydytis ilgiau, maždaug apie mėnesį.

Grastofil ir kaulų čiulpų transplantacija

Įprasta pradinė dozė yra 1 milijonas vienetų (10 mikrogramų) kilogramui kūno svorio, vartojama kiekvieną dieną infuzijos būdu. Pavyzdžiui, jei sveriate 60 kg, Jūsų paros dozė bus 60 milijonų vienetų (600 mikrogramų). Pirmąją „Grastofil“ dozę paprastai gausite praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms nuo chemoterapijos ir ne mažiau kaip 24 valandoms nuo kaulų čiulpų transplantacijos. Po to gydytojas gali atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų, kaip veikia gydymas ir kiek laiko jį reikia tęsti.

Grastofil ir sunki lėtinė neutropenija (mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius)

Įprasta pradinė dozė yra nuo 0,5 milijono vienetų (5 mikrogramų) iki 1,2 milijono vienetų (12 mikrogramų) kilogramui kūno svorio kiekvieną dieną, skiriant visą dozę arba ją padalinant per kelis kartus. Po to gydytojas gali atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų, kaip veikia gydymas Grastofil ir kokia dozė Jums geriausiai tinka. Gydant neutropeniją, Grastofil reikia vartoti ilgai.

Grastofil ir neutropenija (mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius) ŽIV infekuotiems pacientams

Įprasta pradinė dozė yra nuo 0,1 milijono vienetų (1 mikrogramo) iki 0,4 milijono vienetų (4 mikrogramų) kilogramui kūno svorio kiekvieną dieną. Gydytojas gali reguliariai atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, kaip veikia gydymas Grastofil. Kai baltųjų kraujo ląstelių skaičius vėl taps normalus, galbūt vaisto bus galima vartoti rečiau nei kartą per parą. Grastofil gali tekti vartoti ilgai, kad būtų galima palaikyti normalų baltųjų kraujo ląstelių skaičių kraujyje.

Grastofil ir periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantacija (kamieninės ląstelės, paimtos iš kraujo naudoti kaulų čiulpų transplantacijai)

Jei esate kamieninių ląstelių donoras pačiam sau, įprasta dozė yra nuo 0,5 milijono vienetų (5 mikrogramų) iki 1 milijono vienetų (10 mikrogramų) kilogramui kūno svorio kiekvieną dieną. Gydymas Grastofil truks iki 2 savaičių. Gydytojas reguliariai tirs kraują, kad nustatytų tinkamiausią laiką kamieninėms ląstelėms paimti.

Jei esate kamieninių ląstelių donoras kitam asmeniui, įprasta dozė yra 1 milijonas vienetų (10 mikrogramų) kilogramui kūno svorio kiekvieną dieną. Gydymas Grastofil truks 4-5 dienas. Gydytojas reguliariai tirs kraują, kad nustatytų tinkamiausią laiką kamieninėms ląstelėms paimti.

Kaip Grastofil leidžiamas

Grastofil paprastai kasdien leidžiamas į audinius, esančius iš karto po oda (tai vadinama poodine injekcija). Be to, jį galima kasdien lėtai leisti į veną (tai vadinama infuzija į veną).

Jeigu šis vaistas Jums leidžiamas po oda, gydytojas gali Jums pasiūlyti išmokti leisti vaistą patiems. Gydytojas arba slaugytoja Jums nurodys, kaip tai daryti (žr. informaciją, kaip patiems leisti vaistą, pateikiamą lapelio pabaigoje). Nemėginkite patys leisti vaisto, kol Jūsų nepamokė, kaip tai daryti. Dalis Jums reikalingos informacijos pateikiama šio lapelio pabaigoje, tačiau tinkamam ligos gydymui užtikrinti būtinas glaudus ir nuolatinis bendradarbiavimas su gydytoju.

Kiek laiko aš turėsiu vartoti Grastofil?

Jums reikės vartoti Grastofil, kol baltųjų kraujo ląstelių skaičius taps normalus. Bus periodiškai atliekami kraujo tyrimai, kad būtų galima stebėti baltųjų kraujo ląstelių skaičių Jūsų organizme. Gydytojas Jums pasakys, kiek laiko reikės vartoti Grastofil.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Grastofil skiriamas gydyti vaikams ir paaugliams, kuriems taikoma chemoterapija ar kuriems nustatytas labai mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija). Dozavimas vaikams ir paaugliams, kuriems taikoma chemoterapija, yra toks pat, kaip suaugusiems žmonėms.

Informacija, kaip leisti Grastofil patiems

Šiame skyriuje pateikiama informacija, kaip leisti Grastofil patiems.

Svarbu! Svarbu, kad nemėgintumėte patys leisti vaisto, jei gydytojas ar slaugytoja Jūsų specialiai nepamokė, kaip tai daryti.

Grastofil suleidžiamas į audinius, esančius iš karto po oda. Tai vadinama poodine injekcija.

Reikalingos priemonės

Kad galėtumėte patys susileisti vaistą po oda, Jums reikės:

- naujo Grastofil užpildyto švirkšto ir
- spiritu suvilgytų ar panašių servetėlių.

Ką turiu padaryti prieš leisdamasis po oda Grastofil?

1. Išimkite švirkštą iš šaldytuvo. Palikite švirkštą kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C) maždaug 30 minučių arba kelias minutes atsargiai palaikykite užpildytą švirkštą rankoje. Taip leisti vaistą bus maloniau. Negalima Grastofil šildyti jokiais kitais būdais (pvz., negalima šildyti mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje).
2. Nekratykite užpildyto švirkšto.
3. Negalima nuimti adatos dangtelio, kol nesate pasiruošę leisti vaistą.
4. Gerai nusiplaukite rankas.
5. Pasirinkite patogią, gerai apšviestą, švarią vietą ir pasidėkite visas priemones taip, kad galėtumėte lengvai jas pasiekti.

Kaip pasiruošti Grastofil injekcijai?

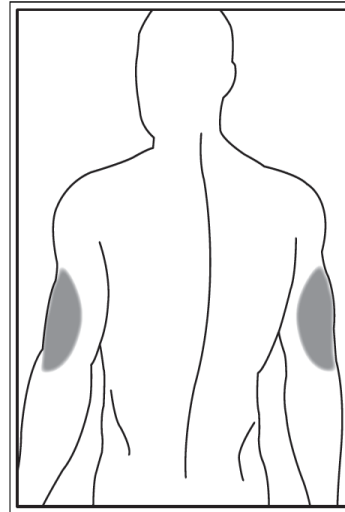
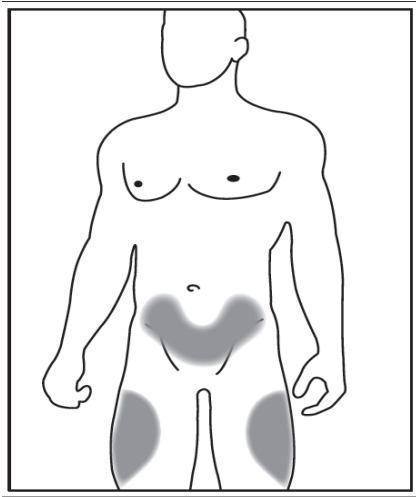
Prieš leisdamiesi Grastofil, turite atlikti šiuos veiksmus:

1. Kad nesulenktumėte adatos, atsargiai nuimkite nuo adatos plastikinį dangtelį jo nesukdami.
2. Nelieskite adatos ir nestumkite stūmoklio.
3. Užpildytame švirkšte galite pastebėti mažą oro burbuliuką. Prieš leidžiant vaistą oro burbuliuko pašalinti nereikia. Leidžiant tirpalą oro burbuliukas nepavojingas.
4. Ant Grastofil švirkšto cilindro yra sužymėtos padalos. Laikykite švirkštą adata į viršų. Iš lėto stumkite stūmoklį į viršų iki skaičiaus (ml), atitinkančio gydytojo Jums skirtą Grastofil dozę.
5. Dabar užpildytą švirkštą galite naudoti.

Į kurią vietą leisti vaistą?

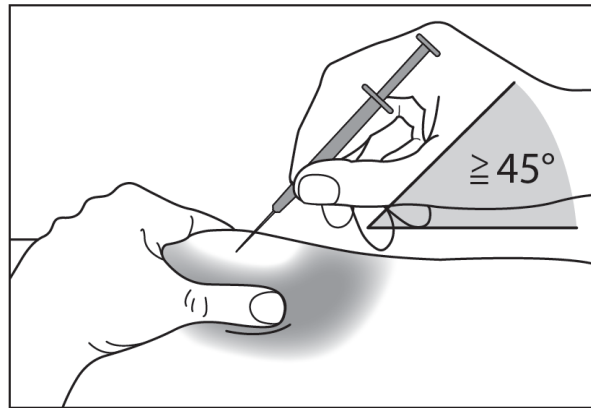
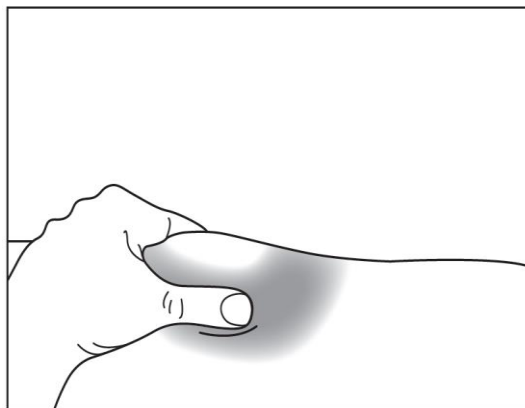
Tinkamiausios vietos pačiam leisti vaistą yra viršutinė šlaunų dalis ir pilvas. Jei vaistą Jums leidžia kitas asmuo, taip pat galima leisti į užpakalinę rankų pusę.

Pastebėję, kad oda paraudo ar peršti, injekcijos vietą kiekvieną kartą galite keisti.



Kaip leistis vaistą?

1. Dezinfekuokite odą spiritu suvilgyta servetėle ir nykščiu bei smiliumi (nespausdami) suimkite odą.
2. Įbeskite visą adatą į odą, kaip parodė slaugytoja arba gydytojas.
3. Šiek tiek patraukite stūmoklį, kad patikrintumėte, ar nepradūrėte kraujagyslės. Jei švirkšte matote kraujo, ištraukite adatą ir durkite į kitą vietą.
4. Visą laiką laikydami suėmę odą, lėtai ir tolygiai stumkite stūmoklį, kol švirkštas ištuštės.
5. Ištraukite adatą ir paleiskite odą. Naudotų adatų nebeuždenkite, nes galite netyčia įsidurti.
6. Jei pastebėjote kraujo dėmelę, galite švelniai nuvalyti ją vatos gumulėliu ar audiniu. Netrinkite injekcijos vietos. Jei reikia, galite uždenkti injekcijos vietą pleistru.
7. Kiekvieną švirkštą naudokite tik vienai injekcijai. Švirkšte likusio Grastofil naudoti negalima.



Įsidėmėkite: kilus nesklandumų, nedvejodami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją pagalbos ar patarimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Grastofil dozę?

Pavartojus per didelę Grastofil dozę, reikia kiek galima greičiau kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Grastofil

Jei praleidoti injekciją, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą injekciją. Kreipkitės į gydytoją ir pasitarkite, kada turėtumėte leistis kitą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydymo metu **nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu:

- pasireiškė alerginė reakcija, įskaitant silpnumą, sumažėjusį kraujospūdį, pasunkėjusį kvėpavimą, veido patinimą (anafilaksiją), odos išbėrimą, niežintį išbėrimą (dilgėlinę), veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą (angioneurozinę edemą) ir dusulį (dispneją);
- pradėjote kosėti, karščiuoti ir tapo sunku kvėpuoti (pasireiškė dusulys), nes tai gali būti ūminio kvėpavimo sutrikimo sindromo (ŪKSS, angl., Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) požymiai;
- jums pasireiškė inkstų pažeidimas (glomerulonefritas). Filgrastimo vartojusiems pacientams buvo nustatytas inkstų pažeidimas. Jeigu paburko veidas ar čiurnos, šlapime atsirado kraujo, šlapimas tapo rudos spalvos arba pastebėjote, kad šlapinatės mažiau nei įprastai, nedelsdami skambinkite gydytojui;
- jums pasireiškia kuris nors iš šių šalutinių poveikių ar keli jų:
 - tinimas arba išpurtimas, kuris gali būti susijęs su retesniu šlapinimusi, sunkus kvėpavimas, tinimas pilvo srityje ir pilnumo pojūtis bei bendras nuovargio jausmas. Paprastai šie simptomai atsiranda greitai.
Šie simptomai gali reikšti būklę, vadinamą kapiliarų pralaidumo sindromu, dėl kurio kraujas iš smulkių kraujagyslių nuteka į organizmą; šiuo atveju reikalinga skubi gydytojo pagalba;
- jums pasireiškia keli iš šių šalutinių poveikių:
 - karščiavimas arba drebulys ar stiprus šalimo pojūtis, dažnas širdies plakimas, sumišimas ar dezorientacija, dusulys, stiprus skausmas ar diskomfortas bei šalta ir drėgna arba prakaituojanti oda.
Šie simptomai gali reikšti būklę, vadinamą sepsiu (dar vadinamą kraujo užkrėtimu), sunkią infekciją su viso organizmo uždegimine reakcija, kuri gali būti pavojinga gyvybei; šiuo atveju reikalinga skubi gydytojo pagalba;
- pradėjo skaudėti viršutinės pilvo dalies kairėje pusėje, po kairiuoju šonkaulių lanku arba peties viršutinėje dalyje, nes tai gali būti blužnies sutrikimas (blužnies padidėjimas (splenomegalija) arba blužnies plyšimas);
- Jums gydoma sunki lėtinė neutropenija ir Jūsų šlapime yra kraujo (hematurija). Gydytojas gali reguliariai tikrinti šlapimą, jei pasireiškė šis šalutinis poveikis arba jei šlapime aptinkama baltymo (proteinurija).

Vartojant Grastofil, dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis yra skausmas kauluose ir raumenyse (skeleto ir raumenų skausmas), kurį galima sumažinti įprastiniais skausmą malšinančiais vaistais (analgetikais). Pacientams, kuriems atliekama kamieninių ląstelių ar kaulų čiulpų transplantacija, gali pasireikšti transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL); tai yra donoro ląstelių reakcija prieš pacientą, kuriam transplantuojama. Šios ligos požymiais ir simptomais gali būti delnų ar kojų padų išbėrimas bei opos ir žaizdelės ar skausmas burnoje, žarnose, kepenyse, odoje arba akyse, plaučiuose, makštyje ir sąnariuose.

Sveikiems kamieninių ląstelių donorams gali padaugėti baltųjų kraujo ląstelių (leukocitozė) ir sumažėti trombocitų, dėl to sumažėja kraujo gebėjimas krešėti (trombocitopenija). Šiuos reiškinius gydytojas stebės.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs trombocitų skaičius, dėl kurio sumažėja kraujo gebėjimas krešėti (trombocitopenija);
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija);
- galvos skausmas;
- viduriavimas;

- vėmimas;
- pykinimas;
- neįprastas plaukų slinkimas ar plonėjimas (alopecija);
- nuovargis;
- virškinimo trakto gleivinės nuo burnos iki išangės maudimas ir patinimas (gleivinės uždegimas);
- karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių):

- plaučių uždegimas (bronchitas);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- šlapimo takų infekcija;
- sumažėjęs apetitas;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- galvos svaigimas;
- sumažėjęs jautrumo pojūtis, ypač odos (hipoestezija);
- plaštakų ar pėdų dilgčiojimas arba tirpimas (parestezija);
- sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija);
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- kosulys;
- kosėjimas krauju;
- burnos ir gerklės skausmas;
- kraujavimas iš nosies (epistaksė);
- vidurių užkietėjimas;
- burnos skausmas;
- kepenų padidėjimas (hepatomegalija);
- išbėrimas;
- odos paraudimas (eritema);
- raumenų spazmai;
- skausmas šlapinantis (dizurija);
- krūtinės skausmas;
- skausmas;
- bendras silpnumas (astenija);
- prasta bendra savijauta (negalavimas);
- plaštakų ir pėdų tinimas (periferinė edema);
- padidėjęs tam tikrų fermentų kiekis kraujyje;
- kraujo sudėties pokyčiai;
- transfuzinė reakcija.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių):

- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus padidėjimas (leukocitozė);
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas);
- transplantuotų kaulų čiulpų atmetimas (transplantato prieš šeimininką liga);
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, kuris gali sukelti podagrą (hiperurikemija);
- kepenų pažeidimas dėl užsikimšusių mažųjų venų kepenyse (venų okliuzinė liga);
- plaučiai neveikia taip kaip turėtų, dėl to pasireiškia dusulys (kvėpavimo nepakankamumas);
- patinimas ir (arba) skystis plaučiuose (plaučių edema);
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga);
- plaučių rentgenogramų pokyčiai (plaučių infiltracija);
- kraujavimas iš plaučių;
- nepakankama deguonies absorbcija plaučiuose (hipoksija);
- gumbuotas odos išbėrimas (makulopapulinis išbėrimas);
- liga, dėl kurios sumažėja kaulų tankis, jie tampa silpnesni, trapesni ir greičiau lūžta (osteoporozė);
- reakcija injekcijos vietoje.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių):

- stiprus kaulų, krūtinės, žarnų ar sąnarių skausmas (pjautuvinė anemija su krize);
- staigi gyvybei pavojinga alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija);
- sąnarių skausmas ir patinimas, panašus į podagrą (pseudopodagra);
- skysčių reguliacijos organizme pokytis, galintis sukelti paburkimą (skysčių tūrio pokyčiai);
- odos kraujagyslių uždegimas (odos vaskulitas);
- slyvos spalvos iškilusių, skausmingų židinių atsiradimas galūnėse, kartais ant veido ir kaklo, kartu su karščiavimu (Sweet'o sindromas);
- reumatoidinio artrito pasunkėjimas;
- neįprastas šlapimo pokytis;
- sumažėjęs kaulų tankis;
- Aortos (didžiosios kraujagyslės, kuria kraujas iš širdies teka į visas kūno dalis ir organus) uždegimas, žr. 2 skyrių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Grastofil

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir užpildyto švirkšto po „Tinka iki“/„EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C); negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Grastofil galima iš šaldytuvo išimti vienintelį kartą ir ne ilgiau kaip 15 dienų laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) kuris neviršija per pažymėtą tinkamumo datos. Palaikius Grastofil kambario temperatūroje, vėl į šaldytuvą jo dėti negalima. Grastofil švirkštų, kurie ilgiau kaip 15 dienų buvo laikomi ne šaldytuve, naudoti negalima, juos reikia išmesti pagal vietinius reikalavimus.

Pastebėjus drumzlių, spalvos pasikeitimą ar dalelių, Grastofil vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Grastofil sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra filgrastimas. Kiekviename mililitre tirpalo yra 60 milijonų vienetų (MV) (atitinka 600 mikrogramų [µg]) filgrastimo. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 48 MV (480 mikrogramų) filgrastimo 0,5 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, sorbitolis (E420), polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Grastofil“.

Grastofil išvaizda ir kiekis pakuotėje

Grastofil yra skaidrus, bespalvis injekcinis ar infuzinis tirpalas. Jis tiekiamas užpildytame švirkšte su adata, ant švirkšto cilindro pažymėtos 1/40 padalos, žyminčios nuo 0,1 ml iki 1 ml. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml tirpalo.

Grastofil tiekiamas pakuotėse po 1 ir 5 užpildytus švirkštus su injekcine adata.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

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.zoo.
Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

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

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas: MMMM m

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, turi būti aiškiai užrašytas suvartoto vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris.

Jei reikia, Grastofil galima praskiesti 5% gliukozės tirpalu. Niekomet nerekomenduojama skiesti iki galutinės mažesnės kaip 0,2 MV (2 mikrogramų) vienam ml koncentracijos.

Prieš vartojant tirpalą reikia apžiūrėti. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra dalelių.

Jeigu pacientas gydomas filgrastimu, praskiestu iki mažesnės kaip 1,5 MV (15 µg) vienam ml koncentracijos, reikia pridėti tiek žmogaus albumino, kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml. Pavyzdys: galutiniam leidžiamam 20 ml tūriui, kai bendra filgrastimo dozė yra mažesnė nei 30 MV (300 µg), reikia pridėti 0,2 ml 200 mg/ml (20%) žmogaus albumino tirpalo.

Praskiedus 5% gliukozės tirpalu, Grastofil yra suderinamas su pakuote pagaminta iš stiklo ar plastiko, įskaitant gaminius iš PVC, poliolefino (polipropileno ir polietileno kopolimero) bei polipropileno.