

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Grastofil 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 60 miliónov jednotiek (MU) (čo zodpovedá 600 mikrogramom [μg]) filgrastimu.

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 30 MU (300 mikrogramom) filgrastimu (600 mikrogramov/ml).

Filgrastim je rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v *Escherichia coli* (BL21).

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Grastofil je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov liečených nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli malígnemu nádorovému ochoreniu (s výnimkou chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastických syndrémov) a skrátenie trvania neutropénie u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko dlhotrvajúcej závažnej neutropénie.

Bezpečnosť a účinnosť Grastofilu je u dospelých, detí a dospievajúcich liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná.

Grastofil je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých so závažnou vrodenu, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze je dlhodobé podávanie Grastofilu indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania prípadov súvisiacich s infekciou.

Grastofil je indikovaný na liečbu pretrvávajúcej neutropénie (ANC menej než alebo rovný $1,0 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti liečby neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Grastofilom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, ktoré má skúsenosti s liečbou faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) a hematológiou a má potrebné diagnostické vybavenie. Postupy mobilizácie a aferézy sa majú vykonávať v spolupráci s onkohematologickým centrom, ktoré má zodpovedajúce skúsenosti v tejto oblasti a kde je možné správne monitorovanie krvotvorných progenitorových buniek.

Schválená cytotoxická chemoterapia

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Grastofilu je 0,5 MU/kg/deň (5 mikrogramov/kg/deň). Prvá dávka Grastofilu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickú chemoterapii. V randomizovaných klinických štúdiách sa použila subkutánna dávka 230 mikrogramov/m²/deň (4 - 8,4 mikrogramov/kg/deň).

Denné podávanie Grastofilu má pokračovať, až kým neodzníe očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a ich počet sa nevráti na normálne hodnoty. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a lymfoidnej leukémie sa očakáva, že dĺžka liečby potrebná na splnenie týchto kritérií bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej liečbe akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu podávania použitej cytotoxickú chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu sa zvyčajne 1 až 2 dni po začatí liečby Grastofilom prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov. Z dôvodu dosiahnutia trvalej terapeutickú odpovede sa však liečba Grastofilom nemá prerušiť pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum a pokiaľ sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Predčasné ukončenie liečby Grastofilom pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum sa neodporúča.

Spôsob podávania

Grastofil sa môže podávať denne subkutánne injekciou alebo denne intravenózne infúziou zriedený 5 % roztokom glukózy podávaný počas 30 minút (pozri časť 6.6). Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánne podávanie. Zo štúdie s jednorazovým podávaním dávky existujú určité dôkazy, že intravenózne podávanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto nálezu pre opakované podávanie dávky nie je jasný. Výber cesty podávania má závisieť od individuálnych klinických okolností.

U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka Grastofilu je 1,0 MU/kg/deň (10 mikrogramov/kg/deň). Prvá dávka Grastofilu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickú chemoterapii a aspoň 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Keď sa prekročí minimum počtu neutrofilov, denná dávka Grastofilu sa má titrovať v závislosti od zmeny počtu neutrofilov nasledovne:

Absolútny počet neutrofilov (ANC)	Úprava dávky Grastofilu
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	zníženie na 0,5 MU/kg/deň (5 mikrogramov/kg/deň)
potom, ak ANC zostáva > 1,0 x 10 ⁹ /l počas ďalších 3 po sebe nasledujúcich dní	prerušenie liečby Grastofilom
Ak ANC klesne počas liečby na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dávka Grastofilu sa má postupne zvyšovať podľa vyššie uvedených krokov	
ANC = absolútny počet neutrofilov	

Spôsob podávania

Grastofil sa môže podávať vo forme 30-minútovej alebo 24-hodinovej intravenózneho infúzie alebo sa môže podať kontinuálnou 24-hodinovou subkutánnou infúziou. Grastofil sa má zriediť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC) u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu terapiu, po ktorých nasleduje autológna transplantácia PBPC

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Grastofilu na mobilizáciu PBPC pri monoterapii je 1,0 MU/kg/deň (10 mikrogramov/kg/deň) počas 5-7 po sebe nasledujúcich dní. Načasovanie leukaferézy: jedna alebo dve leukaferézy na 5. a 6. deň, čo je často postačujúce. V ostatných prípadoch môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Podávanie Grastofilu má pokračovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka Grastofilu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MU/kg/deň (5 mikrogramov/kg/deň) od prvého dňa po skončení chemoterapie, až pokiaľ neodznie očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a kým sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v období, keď ANC stúpa z < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x 10⁹/l. U pacientov, ktorí nemali extenzívnu chemoterapiu, je často postačujúca jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Spôsob podávania

Grastofil na mobilizáciu PBPC pri monoterapii

Grastofil sa môže podávať vo forme 24-hodinovej subkutánnej kontinuálnej infúzie alebo subkutánnej injekcie. V prípade infúzií sa má Grastofil zriediť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Grastofil na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii

Grastofil sa má podávať subkutánnou injekciou.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénou transplantáciou PBPC

Dávkovanie

Pri mobilizácii PBPC u normálnych darcov sa má Grastofil podávať v dávke 1,0 MU/kg/deň (10 mikrogramov/kg/deň) počas 4 - 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa odobralo 4 x 10⁶ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

Spôsob podávania

Grastofil sa má podávať subkutánnou injekciou.

U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou (severe chronic neutropenia, SCN)

Dávkovanie

Vrodená neutropénia: odporúčaná začiatková dávka je 1,2 MU/kg/deň (12 mikrogramov/kg/deň) ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia: odporúčaná začiatková dávka je 0,5 MU/kg/deň (5 mikrogramov/kg/deň) ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Úprava dávkovania: Grastofil sa má podávať denne subkutánnou injekciou, až kým počet neutrofilov nedosiahne hodnotu $1,5 \times 10^9/l$ a kým sa neudrží na ešte vyššej hodnote. Keď sa dosiahne odpoveď, má sa stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie tejto hodnoty. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa môže začiatková dávka zdvojnásobiť alebo znížiť na polovicu v závislosti od odpovede pacienta. Potom sa môže dávka individuálne upravovať vždy po uplynutí 1 - 2 týždňov tak, aby sa udržiaval priemerný počet neutrofilov medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacientov so závažnými infekciami sa môže zväziť rýchlejší režim zvyšovania dávky. V klinických štúdiách, 97 % pacientov, u ktorých sa dostavila odpoveď, bola úplná odpoveď pri dávkach $\leq 2,4$ MU/kg/deň (24 mikrogramov/kg/deň). Dlhodobá bezpečnosť podávania Grastofilu v dávkach vyšších ako 2,4 MU/kg/deň (24 mikrogramov/kg/deň) u pacientov so SCN nie je stanovená.

Spôsob podávania

Vrodená, idiopatická alebo cyklická neutropénia: Grastofil sa má podávať subkutánnou injekciou.

U pacientov s infekciou HIV

Dávkovanie

Na zvrat neutropénie

Odporúčaná začiatková dávka Grastofilu je 0,1 MU/kg/deň (1 mikrogram/kg/deň) s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 MU/kg/deň (4 mikrogramy/kg/deň) kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách > 90 % pacientov odpovedalo na tieto dávky, s dosiahnutím zvratu neutropénie s mediánom 2 dní.

U malého počtu pacientov (<10 %), sa na dosiahnutie zvratu neutropénie požadovali dávky až do 1,0 MU/kg/deň (10 mikrogramov/kg/deň).

Na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť začiatkovú dávku tak, aby zodpovedala dennému dávkovaniu 30 MU/deň (300 mikrogramov/deň). Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v závislosti od hodnôt ANC u pacienta na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách bola potrebná dávka 30 MU/deň (300 mikrogramov/deň) počas 1 - 7 dní do týždňa na udržanie hodnoty $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, s mediánom frekvencie podávania 3 dni do týždňa. Na udržiavanie hodnoty $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ môže byť nevyhnutné dlhodobé podávanie.

Spôsob podávania

Zvrat neutropénie alebo udržiavanie normálneho počtu neutrofilov: Grastofil sa má podávať subkutánnou injekciou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Klinické štúdie s filgrastimom zahŕňali malý počet starších pacientov, no s touto skupinou sa však nevykonali žiadne špeciálne štúdie, a preto nemožno stanoviť špecifické odporúčania dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek/pečene

Štúdie filgrastimu s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene preukázali, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u zdravých osôb. V týchto prípadoch nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrickí pacienti so SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov skúmaných v klinickom programe so SCN bolo vo veku do 18 rokov. Účinnosť liečby pre túto vekovú skupinu, do ktorej patrila väčšina pacientov s vrodenou neutropéniou, bola zreteľná. V bezpečnostných profiloch pediatrických pacientov podstupujúcich liečbu SCN neboli žiadne rozdiely.

Údaje z klinických štúdií u pediatrických pacientov poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých, detí a dospievajúcich liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná.

Odporúčané dávky u pediatrických pacientov sú rovnaké ako u dospelých liečených myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Na zlepšenie sledovateľnosti biologického lieku sa má jasne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Osobitné upozornenia a opatrenia pre všetky indikácie

Precitlivosť

U pacientov liečených filgrastimom sa pri úvodnej alebo následnej liečbe hlásila precitlivosť vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou precitlivosťou liečbu filgrastimom natrvalo ukončite. Pacientom s precitlivosťou na filgrastim alebo pegfilgrastim v anamnéze nepodávajte filgrastim.

Plúcne nežiaduce reakcie

Po podaní G-CSF sa hlásili plúcne nežiaduce reakcie, najmä intersticiálna choroba pľúc. Pacienti, ktorí mali v nedávnej minulosti plúcne infiltráty alebo pneumóniu, môžu mať vyššie riziko. Nástup plúcnych prejavov, ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe v spojení s rádiologickými prejavmi plúcnych infiltrátov a so zhoršením funkcie pľúc môžu byť začiatočnými prejavmi syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Filgrastim sa má vysadiť a má sa podať vhodná liečba.

Glomerulonefritída

U pacientov liečených filgrastimom a pegfilgrastimom sa hlásila glomerulonefritída. Vo všeobecnosti sa po znížení dávky alebo vysadení filgrastimu a pegfilgrastimu udalosti glomerulonefritídy upravili. Odporúča sa sledovať rozbor moču.

Syndróm kapilárneho úniku

Po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásil syndróm kapilárneho úniku, ktorý

môže byť život ohrozujúci, ak sa oneskorí liečba, a ktorý je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho úniku, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

U pacientov a zdravých darcov sa po podávaní filgrastimu zvyčajne hlásili asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné. Preto sa má veľkosť sleziny starostlivo sledovať (napr. klinickým vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny sa má zväziť u darcov a/alebo u pacientov, ktorí uvádzajú bolesť v ľavej hornej abdominálnej oblasti alebo v hornej časti ramena. Zistilo sa, že zníženia dávok filgrastimu viedli u pacientov so závažnou chronickou neutropéniou k spomaleniu alebo zastaveniu progresie zväčšovania sleziny a u 3 % pacientov bola nutná splenektómia.

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže podporovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať u niektorých nemyeloidných buniek *in vitro*.

Myelodysplastický syndróm alebo chronická myeloidná leukémia

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myelogénnou leukémiou nie sú stanovené. Filgrastim nie je indikovaný na použitie pri týchto stavoch. Osobitná opatrnosť je potrebná pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Akútna myeloidná leukémia (acute myeloid leukaemia, AML)

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou AML sa má filgrastim podávať opatrne. Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s *de novo* AML vo veku < 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami [t(8; 21), t(15; 17) a inv(16)] nie sú stanovené.

Trombocytopénia

U pacientov, ktorí dostávali filgrastim, sa hlásila trombocytopénia. Majú sa dôkladne monitorovať počty trombocytov, najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou, u ktorých sa vyvinula trombocytopénia (počet krvných doštičiek < 100 x 10⁹/l) je potrebné zväziť dočasné prerušenie podávania alebo zníženie dávky filgrastimu.

Leukocytóza

U menej ako 5 % onkologických pacientov liečených filgrastimom v dávkach nad 0,3 MU/kg/deň (3 µg/kg/deň) sa pozoroval počet bielych krviniek 100 x 10⁹/l alebo vyšší. Nehlásili sa žiadne nežiaduce účinky, ktoré by bolo možné priamo pripísať tomuto stupňu leukocytózy. Vzhľadom na potenciálne riziká spojené so závažnou leukocytózou sa má však počas liečby filgrastimom v pravidelných intervaloch kontrolovať počet bielych krviniek. Ak počet leukocytov prekročí 50 x 10⁹/l po ich očakávanom poklese na minimum, filgrastim sa musí okamžite vysadiť. Ak sa pri podávaní z dôvodu mobilizácie PBPC zvýši počet leukocytov na > 70 x 10⁹/l, filgrastim sa má vysadiť alebo sa má znížiť jeho dávkovanie.

Imunogenita

Tak ako v prípade všetkých terapeutických proteínov, aj pri filgrastime existuje možnosť imunogenity. Miera tvorby protilátok proti filgrastimu je všeobecne nízka. Podľa očakávania sa väzbové protilátky objavujú pri všetkých biologických liekoch, v súčasnosti sa však nespájajú s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Aortitída bola hlásená po podaní G-CSF u zdravých jedincov a pacientov s rakovinou. Medzi príznaky patrí horúčka, abdominálna bolesť, celkový pocit choroby, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov (napr. C-reaktívny proteín a počet bielych krviniek). Vo väčšine prípadov bola aortitída diagnostikovaná pomocou snímky počítačovej tomografie (computed tomography, CT) a vo všeobecnosti ustúpila po vysadení G-CSF. Pozri tiež časť 4.8.

Osobitné upozornenia a opatrenia súvisiace s komorbiditami

Osobitné opatrenia u nositeľov génu pre kosáčikovitú anémiu a u pacientov s kosáčikovitou anémiou
U nositeľov génu pre kosáčikovitú anémiu a u pacientov s kosáčikovitou anémiou sa po použití filgrastimu hlásili krízy kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch smrteľné. Pri predpisovaní filgrastimu nositeľom génu pre kosáčikovitú anémiu alebo pacientom s kosáčikovitou anémiou majú lekári postupovať opatrne.

Osteoporóza

Monitorovanie hustoty kostí možno indikovať u pacientov s predchádzajúcimi osteoporotickými ochoreniami kostí, ktorí podstupujú nepretržitú liečbu filgrastimom dlhšie ako 6 mesiacov.

Osobitné opatrenia u pacientov s rakovinou

Filgrastim sa nemá používať na zvýšenie dávky cytotoxickej chemoterapie nad stanovené dávkovacie režimy.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov s vysokou dávkou chemoterapie je nutná osobitná opatrnosť, pretože sa nedokázalo zlepšenie stavu nádoru a zvýšené dávky chemoterapeutík môžu viesť k zvýšeným toxicitám vrátane srdcových, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozri, prosím, súhrn charakteristických vlastností použitých špecifických chemoterapeutík).

Vplyv chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Liečba samotným filgrastimom nevylučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. U pacienta môže byť vyššie riziko vzniku trombocytopenie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky v predpísanom režime). Odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu trombocytov a hematokritu. Počas podávania jediného chemoterapeutika alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú ťažkú trombocytopeniu, sa musí postupovať obzvlášť opatrne.

Preukázalo sa, že použitie filgrastimom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopenie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Ďalšie osobitné opatrenia

Účinky filgrastimu u pacientov s výrazne zníženými počtami myeloidných progenitorových buniek sa neskúmali. Filgrastim účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov môže byť odpoveď neutrofilov slabšia (u tých, ktorí sa liečia extenzívnou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii nádoru do kostnej drene).

U pacientov, ktorí dostávali vysoké dávky chemoterapie pred transplantáciou, sa príležitostne hlásili poruchy ciev vrátane venookluzívneho ochorenia a porúch objemu telesných tekutín.

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene sú hlásenia reakcie štepu proti hostiteľovi (graft versus host disease, GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Zvýšená krvotvorná aktivita kostnej drene v odpovedi na liečbu rastovým faktorom sa spájala s prechodne abnormálnymi nálezmi pri kostných skenoch. Toto sa má zohľadniť pri interpretácii výsledkov snímok kostí.

Osobitné opatrenia u pacientov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia

V rámci rovnakej populácie nie sú žiadne prospektívne randomizované porovnávania dvoch odporúčaných metód mobilizácie (samotným filgrastimom alebo v kombinácii s myelosupresívnou

chemoterapiou). Stupeň rozdielov medzi jednotlivými pacientmi a medzi laboratórnymi vyšetreniami CD34⁺ buniek značí, že je priame porovnanie odlišných štúdií ťažké. Preto je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Výber mobilizačnej metódy je potrebné zvážiť vo vzťahu k celkovým cieľom liečby každého pacienta.

Predchádzajúca expozícia cytotoxickým liekom

U pacientov, ktorí podstúpili veľmi extenzívnu predchádzajúcu myelosupresívnu terapiu, sa nemusí prejavíť dostatočná mobilizácia PBPC na dosiahnutie odporúčenej minimálnej výťažnosti ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg) alebo urýchlenie obnovenia počtu trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické lieky vykazujú špecifické toxicity voči zásobe krvotvorných progenitorov a môžu nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o mobilizáciu progenitorov podávajú lieky, ako je melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, môžu znížiť výťažnosť progenitorov. Podávanie melfalanu, karboplatiny alebo karmustín (BCNU) spolu s filgrastimom sa však pri mobilizácii progenitorov ukázalo ako účinné. V prípade, že sa predpokladá transplantácia progenitorových buniek v periférnej krvi, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vo včasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním vysokých dávok chemoterapie. Ak sú výťažnosti neadekvátne vzhľadom na vyššie uvedené kritériá, majú sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré si nevyžadujú podporu pomocou progenitorov.

Vyhodnotenie výťažnosti progenitorových buniek

Pri vyhodnocovaní počtu progenitorových buniek odobratých od pacientov liečených filgrastimom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy počtu CD34⁺ buniek sa líšia v závislosti od presnosti použitej metodológie, a preto odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistická analýza vzťahu medzi počtom opätovne infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou obnovenia počtu trombocytov po podaní vysokých dávok chemoterapie naznačuje zložitý, no kontinuálny vzťah.

Odporúčanie minimálnej výťažnosti $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach vedúcich k primeranej hematologickej obnove. Zdá sa, že výťažnosti prevyšujúce túto minimálnu výťažnosť korelujú s rýchlejšou obnovou a výťažnosti nižšie ako táto hodnota korelujú s pomalšou obnovou.

Osobitné opatrenia u normálnych darcov podstupujúcich mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi

Mobilizácia PBPC nepredstavuje priamy klinický prínos pre zdravých darcov a prichádza do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Nad mobilizáciou PBPC sa má uvažovať len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek, s osobitnou pozornosťou venovanou hematologickým hodnotám a infekčným ochoreniam.

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu nie sú stanovené u zdravých darcov mladších ako 16 rokov alebo starších ako 60 rokov.

Prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastimu a po leukaferéze sa pozorovala u 35 % hodnotených pacientov. V tejto skupine sa v dvoch prípadoch hlásil počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$ v dôsledku leukaferézy.

Ak je potrebných viac ako jedna leukaferéza, osobitná pozornosť sa má pred leukaferézou venovať darcom s počtom trombocytov $< 100 \times 10^9/l$. Aferéza sa nemá vo všeobecnosti vykonať, ak je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sa liečia antikoagulanciami alebo u ktorých je známe, že majú poruchy hemostázy.

Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, majú byť monitorovaní, až pokiaľ sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

U zdravých darcov sa po podaní G-CSF pozorovali prechodné cytogenetické anomálie. Význam týchto zmien nie je známy. Napriek tomu nemožno vylúčiť zvýšené riziko malígnych myeloidných klonov. Odporúča sa, aby aferézne centrum vykonávalo systematické zaznamenávanie a sledovanie darcov kmeňových buniek minimálne 10 rokov, aby sa zabezpečilo monitorovanie dlhodobej bezpečnosti.

Osobitné opatrenia u príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Súčasný údaje naznačujú, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom PBPC a príjemcom sa môžu spájať so zvýšeným rizikom výskytu akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Osobitné opatrenia u pacientov so SCN

Filgrastim sa nemá podávať pacientom so závažnou vrodenou neutropéniou, u ktorých vznikne leukémia alebo majú dôkaz leukemického vývoja.

Hodnoty krvného obrazu

Vyskytujú sa ďalšie zmeny krvného obrazu vrátane anémie a prechodného zvýšenia počtu progenitorov myeloidných buniek, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie krvného obrazu.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Osobitná pozornosť sa má venovať odlišeniu diagnózy SCN od ostatných porúch krvotvorby, ako sú aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa má vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym a absolútnym počtom trombocytov a má sa vyhodnotiť morfológia kostnej drene a karyotyp.

V klinickom skúšaní s pacientmi so SCN liečenými filgrastimom bol nízky výskyt (približne 3 %) myelodysplastických syndrómov (MDS) alebo leukémie. Toto pozorovanie sa vykonalo len u pacientov s vrodenou neutropéniou. MDS a leukémia sú prirodzené komplikácie tohto ochorenia a ich súvislosť s liečbou filgrastimom nie je jasná. V podskupine približne 12 % pacientov s normálnymi cytogenetickými výsledkami na začiatku liečby sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili anomálie vrátane monozómie 7. chromozómu. V súčasnosti nie je jasné, či dlhodobá liečba pacientov so SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým anomáliám, MDS alebo leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča v pravidelných intervaloch vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ďalšie osobitné opatrenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Často sa vyskytla hematória a u malého počtu pacientov sa vyskytla proteinúria. Na sledovanie tohto stavu sa má pravidelne vyšetřovať moč.

Bezpečnosť a účinnosť u novorodencov a pacientov s autoimunitnou neutropéniou nie sú stanovené.

Osobitné opatrenia u pacientov s HIV infekciou

Hodnoty krvného obrazu

Má sa dôkladne monitorovať ANC, najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastimu výrazným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 až 3 dní podávania filgrastimu sa odporúča denne monitorovať ANC. Následne sa odporúča monitorovať ANC aspoň dvakrát týždenne počas prvých dvoch týždňov liečby a potom raz týždenne alebo každé dva týždne počas udržiavacej liečby. Počas intermitentného

dávkovania na úrovni 30 MU (300 mikrogramov)/deň filgrastimu sa môžu postupom času u pacientov objaviť veľké výkyvy hodnôt ANC. Na určenie dolnej alebo minimálnej hodnoty ANC u pacienta sa odporúča odobrať vzorky krvi na zistenie ANC bezprostredne pred každým plánovaným podaním filgrastimu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnej liečby

Liečba samotným filgrastimom nevyučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku podávania myelosupresívnych liekov. Následkom možného podania vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastimom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvoja trombocytopenie a anémie. Odporúča sa pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a malígne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť spôsobená infiltráciou kostnej drene oportunnými infekciami, ako je komplex *Mycobacterium avium* alebo malígnymi ochoreniami, ako je lymfóm. U pacientov so známou infiltráciou kostnej drene infekciami alebo malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastimu na liečbu neutropénie zväziť aj vhodná liečba základného ochorenia. Účinky filgrastimu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou kostnej drene infekciou alebo malígnym ochorením nie sú dobre preukázané.

Všetci pacienti

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu. Pacientom s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, *hereditary fructose intolerance*) nesmie byť podaný tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovili. Filgrastim sa neodporúča podávať v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu. Predbežné dôkazy pozorované v malej skupine pacientov liečených súbežne filgrastimom a 5-fluórouracilom naznačujú, že závažnosť neutropénie sa môže zhoršiť.

Možné interakcie s inými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ neskúmali v klinických štúdiách.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, môže pravdepodobne zvýšiť účinok filgrastimu. Aj keď sa táto interakcia formálne neskúmala, neexistuje dôkaz, že je takáto interakcia škodlivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití filgrastimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. U králikov sa pri vysokých násobkoch klinickej expozície a v prítomnosti toxicity u matky pozorovala zvýšená incidencia potratov (pozri časť 5.3). Údaje v literatúre preukázali transplacentárny prechod filgrastimu u gravidných žien.

Filgrastim sa neodporúča počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa filgrastim/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu filgrastimom sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Filgrastim nemal vplyv na reprodukčné schopnosti ani fertilitu samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3). Vplyv filgrastimu na ľudskú fertilitu nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Filgrastim má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní filgrastimu sa môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby filgrastimom patria: anafylaktická reakcia, závažné pľúcne nežiaduce účinky (vrátane intersticiálnej pneumónie a ARDS), syndróm kapilárneho úniku, závažná splenomegália/ruptúra sleziny, transformácia na myelodysplastický syndróm alebo leukémia u pacientov so SCN, GvHD u pacientov podstupujúcich alogénnu transplantáciu kostnej drene alebo transplantáciu progenitorových buniek z periférnej krvi a kríza kosáčikovitej anémie u pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú pyrexia, muskuloskeletálna bolesť (zahŕňajúca bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgiu, myalgiu, bolesť v končatinách, muskuloskeletálnu bolesť, muskuloskeletálnu bolesť hrude, bolesť krku), anémia, vracanie a nevoľnosť. V klinických štúdiách s onkologickými pacientmi bola muskuloskeletálna bolesť mierna alebo stredne závažná u 10 % a závažná u 3 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Údaje v tabuľkách nižšie popisujú nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií a spontánne hlásenia. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Infekcie a nákazy		sepsa, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest		
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia, anémia ^e	splenomegália ^a , pokles hemoglobínu ^e	leukocytóza ^a	ruptúra sleziny ^a , kosáčikovitá anémia s krízou
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť, precitlivenosť na liek ^a , choroba graft versus host (reakcia štepu proti hostiteľovi) ^b	anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla ^a , zvýšená hladina	hyperurikémia, zvýšená hladina kyseliny močovej	znížená hladina glukózy v krvi, pseudodna ^a

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
		laktátdehydro- genázy v krvi	v krvi	(pyrofosfátová chondrokalcinóza), poruchy objemu tekutín
Psychické poruchy		nespavosť ^g		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^a	závrat, hypestézia, parestézia		
Poruchy ciev		hypertenzia, hypotenzia	venookluzívne ochorenie ^d	syndróm kapilárneho úniku ^a , aortitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		hemoptýza, dyspnoe, kašeľ ^a , orofaryngálna bolesť ^{a, e} , epistaxa	syndróm akútnej respiračnej tiesne ^a , respiračné zlyhanie ^a , pľúcny edém ^a , krvácanie do pľúc, intersticiálne ochorenie pľúc ^a , pľúcna infiltrácia ^a , hypoxia	
Poruchy gastrointestinál neho traktu	hnačka ^{a, e} , vracanie ^{a, e} , nevoľnosť ^a	bolesť v ústach, zápcha ^e		
Poruchy pečene a žľových ciest		hepatomegália, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšená hladina aspartátamino- transferázy, zvýšená hladina gama- glutamyltransferázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia ^a	vyrážka ^a , erytém	makulopapulárna vyrážka	dermálna vaskulitída ^a , Sweetov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	muskuloskele- tálna bolesť ^c	svalové kŕče	osteoporóza	znížená hustota kostí, zhoršenie reumatoidnej artritídy
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria, hematúria	proteinúria	glomerulonefritída, zmeny moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava ^a , zápal sliznice ^a , pyrexia	bolesť na hrudi ^a , bolesť ^a , asténia ^a , celkový pocit choroby ^e , periférny edém ^e	reakcia v mieste podania injekcie	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia na transfúziu ^e		

^a Pozri časť: Opis vybraných nežiaducich reakcií.

^b U pacientov po alogénnej transplantácii kostnej drene sa hlásila choroba graft versus host (reakcia štetu proti hostiteľovi, GvHD) a úmrtia (pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií).

^c Patrí sem bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgia, myalgia, bolesť v končatinách, muskuloskeletálna bolesť, muskuloskeletálna bolesť na hrudi, bolesť krku

^d Prípady pozorované po uvedení lieku na trh u pacientov podstupujúcich transplantáciu kostnej drene alebo mobilizáciu PBPC.

^e Nežiaduce udalosti s vyššou mierou výskytu u pacientov liečených filgrastimom v porovnaní s placebom a spojené s následkami základnej malignity alebo cytotoxickéj chemoterapie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivenosť

V klinických štúdiách a zo skúseností po uvedení lieku na trh sa hlásili reakcie z precitlivenosti zahŕňajúce anafylaxiu, vyrážku, žihľavku, angioedém, dyspnoe a hypotenziu vyskytujúce sa na začiatku alebo pri následnej liečbe. Celkovo boli hlásenia častejšie po intravenóznom podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy znovu vyskytli po opätovnom podaní lieku, čo naznačuje príčinnú súvislosť. Filgrastim sa má natrvalo vysadiť u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná alergická reakcia.

Pľúcne nežiaduce reakcie

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh sa hlásili pľúcne nežiaduce reakcie zahŕňajúce intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcny edém a infiltráciu pľúc, vedúce v niektorých prípadoch k respiračnému zlyhaniu alebo ARDS, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.4).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podaní filgrastimu sa hlásili prípady splenomegálie a ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Syndróm kapilárneho úniku

Pri používaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásili prípady syndrómu kapilárneho úniku. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilými nádorovými ochoreniami, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Dermálna vaskulitída

U pacientov liečených filgrastimom sa hlásila dermálna vaskulitída. Mechanizmus vzniku vaskulitídy u pacientov užívajúcich filgrastim nie je známy. Počas dlhodobého používania sa u 2 % pacientov so SCN hlásila dermálna vaskulitída.

Leukocytóza

Leukocytóza (počet bielych krviniek $> 50 \times 10^9/l$) sa pozorovala u 41 % zdravých darcov a prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) u 35 % darcov po podaní filgrastimu a leukaferéze (pozri časť 4.4).

Sweetov syndróm

U pacientov liečených filgrastimom sa hlásili prípady Sweetovho syndrómu (akútna febrilná neutrofilná dermatóza).

Pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza)

Pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza) sa hlásila u onkologických pacientov liečených filgrastimom.

GvHD

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene boli hlásené GvHD a úmrtia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Údaje z klinických štúdií s pediatrickými pacientmi poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých, detí a dospievajúcich liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná, čo svedčí o tom, že neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetike filgrastimu závislé od veku. Jedinou trvalo uvádzanou nežiaducou udalosťou bola muskuloskeletálna bolesť, ktorá sa nelíšila od skúseností v dospeljej populácii.

Na ďalšie hodnotenie použitia filgrastimu u pediatrických pacientov nie sú dostatočné údaje.

Iné osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti sa nepozorovali medzi jedincami nad 65 rokov v porovnaní s mladšími dospelými (vo veku > 18 rokov) jedincami liečenými cytotoxickou chemoterapiou a z klinických skúseností sa nezistili rozdiely v odpovediach medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyhodnotenie použitia filgrastimu u starších osôb pre iné schválené indikácie Grastofilu.

Pediatrickí pacienti so SCN

Prípady zníženej denzity kostí a osteoporózy sa hlásili u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou, ktorí dostávali chronickú liečbu filgrastimom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Účinky predávkovania Grastofilom nie sú stanovené. Ukončenie liečby filgrastimom má zvyčajne za následok 50 % pokles počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s obnovením normálnych hladín do 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, faktory stimulujúce kolónie, ATC kód: L03AA02

Grastofil je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamické účinky

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Grastofil obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastim) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi do 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov so SCN môže filgrastim indukovať aj mierne zvýšenie počtu eozinofilov a bazofilov v krvnom obehu oproti východiskovej hodnote. Niektorí z týchto pacientov môžu mať eozinofiliu alebo bazofiliu už pred liečbou. Pri odporúčaných dávkach sú zvýšenia počtu neutrofilov závislé od dávky. Neutrofilové vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastimom vykazujú normálnu alebo zlepšenú funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastimom klesá počet neutrofilov v krvnom obehu o 50 % v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastimu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu vedie k významnému zníženiu výskytu, závažnosti a skráteniu trvania neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastimom významne skraca trvanie febrilnej neutropénie, antibiotickej liečby a hospitalizácie po indukovaní chemoterapii pri akútnej myelogennej leukémii alebo myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Miery výskytov horúčky a zaznamenaných infekcií neboli znížené v žiadnom z prípadov. U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene nebolo trvanie horúčky kratšie.

Použitie filgrastimu, či už samotného alebo po chemoterapii, vedie k mobilizácii krvotvorných progenitorových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC možno odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxicknej terapii s vysokými dávkami, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako jej doplnok. Infúzne podanie PBPC urýchľuje obnovu krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov.

U príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom došlo výrazne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času do obnovy počtu trombocytov bez podpornej liečby v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia vyhodnocujúca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou naznačila zvýšené riziko GvHD, mortality spojenej s liečbou (treatment related mortality, TRM) a mortality v prípade podania G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii u pacientov s akútnou a chronickou myelogénnou leukémiou sa nezistil žiadny vplyv na riziko GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií s alogénnou transplantáciou vrátane výsledkov z deviatich perspektívnych randomizovaných štúdií, ôsmich retrospektívnych štúdií a jednej štúdie s kontrolovanými prípadmi sa nezistil vplyv na riziko akútnej GvHD, chronickej GvHD ani mortality spojenej so skorou liečbou.

Relatívne riziko (95% IS) GvHD a TRM po liečbe pomocou G-CSF po transplantácii kostnej drene					
Publikácia	Obdobie trvania štúdie	N	Akútna GvHD II. - IV. stupňa	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; v niektorých štúdiách sa používal GM-CSF

^bAnalýza zahŕňa pacientov, ktorí podstupujú transplantáciu kostnej drene počas tohto obdobia

Použitie filgrastimu na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

U zdravých darcov dávka 10 mikrogramov/kg/deň podaná subkutánne v priebehu 4 - 5 po sebe nasledujúcich dní umožňuje odber $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu u väčšiny darcov po dvoch leukaferézach.

Použitie filgrastimu u pacientov, detí alebo dospelých, so SCN (závažná vrodenná, cyklická a idiopatická neutropénia) vyvoláva pretrvávajúce zvýšenie ANC v periférnej krvi a zníženie výskytu infekcií a s nimi súvisiacich príhod.

Použitie filgrastimu u pacientov s infekciou HIV vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo iných myelosupresívnych liekov. U pacientov s infekciou HIV liečených filgrastimom nebolo dokázané žiadne zvýšenie replikácie HIV.

G-CSF tak, ako aj iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endotelové bunky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní odporúčaných dávok sa koncentrácie v sére udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 - 16 hodín.

Distribúcia

Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

Eliminácia

Pre klírens filgrastimu sa preukázalo, že sa mení v súlade s farmakokinetickými vlastnosťami prvého rádu po subkutánnom aj intravenóznom podaní. Eliminačný polčas filgrastimu zo séra je približne 3,5 hodiny, s rýchlosťou klírnsu približne 0,6 ml/min/kg. Nepretržitá infúzia filgrastimu počas až 28 dní u pacientov zotavujúcich sa z autológnej transplantácie kostnej drene neposkytla žiadny dôkaz akumulácie liečiva a výsledkom boli porovnateľné eliminačné polčasy.

Linearita

Medzi dávkou a koncentráciou filgrastimu v sére existuje pozitívna korelácia bez ohľadu na to, či sa podáva intravenózne alebo subkutánne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Filgrastim bol skúmaný v štúdiách toxicity s opakovaným podávaním dávok v trvaní až 1 rok, ktoré odhalili zmeny, ktoré možno pripísať očakávaným farmakologickým účinkom vrátane zvýšenia počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie v kostnej dreni, extramedulárnej granulopoézy a zväčšenia sleziny. Všetky tieto zmeny po ukončení liečby zmizli.

Účinky filgrastimu na prenatálny vývin boli skúmané na potkanoch a králikoch. Intravenózne (80 µg/kg/deň) podávanie filgrastimu králikom počas obdobia organogenézy bolo toxické pre matku a zvyšovalo výskyt spontánnych potratov, postimplantačných strát a pozoroval sa aj znížený priemerný počet živých mláďat vo vrhu a znížená hmotnosť plodu.

Porovnateľné nálezy plus zvýšený výskyt malformácií plodu sa pozorovali na základe hlásených údajov pre iný liek obsahujúci filgrastim podobný Grastofilu pri dávke 100 µg/kg/deň toxickej pre matku, ktorá zodpovedala systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 50- až 90-násobku expozícií pozorovaných u pacientov liečených klinickou dávkou 5 µg/kg/deň. Dávka bez pozorovaných nežiaducich účinkov z hľadiska embryofetálnej toxicity bola v tejto štúdii na úrovni 10 µg/kg/deň, čo zodpovedalo systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 3- až 5-násobku expozície pozorovanej u pacientov liečených klinickou dávkou.

U breživých potkanov nebola pri dávkach až 575 µg/kg/deň pozorovaná žiadna materská ani fetálna toxicita. Mláďatá potkanov, ktorým sa podával filgrastim počas perinatálneho a laktáčného obdobia, vykazovali oneskorenú vonkajšiu diferenciaciu a spomalenie rastu (≥ 20 µg/kg/deň) a mierne zníženú mieru prežívania (100 µg/kg/deň).

Pri filgrastime sa nepozoroval žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Ladová kyselina octová
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklenené alebo plastové materiály.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku pripraveného na použitie bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku po príprave na jeho použitie je zodpovedný používateľ a obvykle by sa nemalo presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Náhodné jednorazové vystavenie teplotám pod bodom mrazu neovplyvní nežiaduco stabilitu Grastofilu. Ak bolo vystavenie dlhšie než 24 hodín alebo ak došlo k viac než jednému zmrazeniu, potom sa Grastofil nesmie použiť.

V rámci času použiteľnosti a s cieľom ambulantného použitia, môže pacient vybrať Grastofil z chladničky a uchovávať ho pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) na jedno jednorazové obdobie do 15 dní. Na konci tohto obdobia sa nemá Grastofil vložiť späť do chladničky, ale má sa vrátiť do lekárne.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s natrvalo pripojenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele v špičke a s vytlačenými znakmi 1/40 na tele s ciachovaním od 0,1 ml do 1 ml. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (latex, pozri časť 4.4). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Veľkosti balenia: Škatuľky obsahujúce 1 alebo 5 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, Grastofil sa môže zriediť v 5 % injekčnom/infúznom roztoku glukózy. Zriedenie na výslednú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc. Netrepte.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácie nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do výsledného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20 %).

Grastofil neobsahuje konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú Grastofilom naplnené injekčné striekačky len na jednorazové použitie.

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy je Grastofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Grastofil 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 96 miliónov jednotiek (MU) (čo zodpovedá 960 mikrogramom [μg]) filgrastimu.

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 48 MU (480 mikrogramom) filgrastimu (960 mikrogramov/ml).

Filgrastim je rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v *Escherichia coli* (BL21).

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/ infúzny roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Grastofil je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov liečených nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli malígnemu nádorovému ochoreniu (s výnimkou chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastických syndrémov) a skrátenie trvania neutropénie u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko dlhotrvajúcej závažnej neutropénie.

Bezpečnosť a účinnosť Grastofilu je u dospelých, detí a dospievajúcich liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná.

Grastofil je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých so závažnou vrodenu, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze je dlhodobé podávanie Grastofilu indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania prípadov súvisiacich s infekciou.

Grastofil je indikovaný na liečbu pretrvávajúcej neutropénie (ANC menej než alebo rovný $1,0 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti liečby neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Grastofilom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, ktoré má skúsenosti s liečbou faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) a hematológiou a má potrebné diagnostické vybavenie. Postupy mobilizácie a aferézy sa majú vykonávať v spolupráci s onkohematologickým centrom, ktoré má zodpovedajúce skúsenosti v tejto oblasti a kde je možné správne monitorovanie krvotvorných progenitorových buniek.

Schválená cytotoxická chemoterapia

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Grastofilu je 0,5 MU/kg/deň (5 mikrogramov/kg/deň). Prvá dávka Grastofilu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickú chemoterapii. V randomizovaných klinických štúdiách sa použila subkutánna dávka 230 mikrogramov/m²/deň (4 - 8,4 mikrogramov/kg/deň).

Denné podávanie Grastofilu má pokračovať, až kým neodzníe očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a ich počet sa nevráti na normálne hodnoty. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a lymfoidnej leukémie sa očakáva, že dĺžka liečby potrebná na splnenie týchto kritérií bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej liečbe akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu podávania použitej cytotoxickéj chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu sa zvyčajne 1 až 2 dni po začatí liečby Grastofilom prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov. Z dôvodu dosiahnutia trvalej terapeutickéj odpovede sa však liečba Grastofilom nemá prerušiť pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum a pokiaľ sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Predčasné ukončenie liečby Grastofilom pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum sa neodporúča.

Spôsob podávania

Grastofil sa môže podávať denne subkutánne injekciou alebo denne intravenózne infúziou zriedený 5 % roztokom glukózy podávaný počas 30 minút (pozri časť 6.6). Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánne podávanie. Zo štúdie s jednorazovým podávaním dávky existujú určité dôkazy, že intravenózne podávanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto nálezu pre opakované podávanie dávky nie je jasný. Výber cesty podávania má závisieť od individuálnych klinických okolností.

U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka Grastofilu je 1,0 MU/kg/deň (10 mikrogramov/kg/deň). Prvá dávka Grastofilu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickéj chemoterapii a aspoň 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Keď sa prekročí minimum počtu neutrofilov, denná dávka Grastofilu sa má titrovať v závislosti od zmeny počtu neutrofilov nasledovne:

Absolútny počet neutrofilov (ANC)	Úprava dávky Grastofilu
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	zníženie na 0,5 MU/kg/deň (5 mikrogramov/kg/deň)
potom, ak ANC zostáva > 1,0 x 10 ⁹ /l počas ďalších 3 po sebe nasledujúcich dní	prerušenie liečby Grastofilom
Ak ANC klesne počas liečby na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dávka Grastofilu sa má postupne zvyšovať podľa vyššie uvedených krokov	
ANC = absolútny počet neutrofilov	

Spôsob podávania

Grastofil sa môže podávať vo forme 30-minútovej alebo 24-hodinovej intravenózneho infúzie alebo sa môže podať kontinuálnou 24-hodinovou subkutánnou infúziou. Grastofil sa má zriediť 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC) u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu terapiu, po ktorých nasleduje autológna transplantácia PBPC

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Grastofilu na mobilizáciu PBPC pri monoterapii je 1,0 MU/kg/deň (10 mikrogramov/kg/deň) počas 5-7 po sebe nasledujúcich dní. Načasovanie leukaferézy: jedna alebo dve leukaferézy na 5. a 6. deň, čo je často postačujúce. V ostatných prípadoch môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Podávanie Grastofilu má pokračovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka Grastofilu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MU/kg/deň (5 mikrogramov/kg/deň) od prvého dňa po skončení chemoterapie, až pokiaľ neodznie očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a kým sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v období, keď ANC stúpa z < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x 10⁹/l. U pacientov, ktorí nemali extenzívnu chemoterapiu, je často postačujúca jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Spôsob podávania

Grastofil na mobilizáciu PBPC pri monoterapii

Grastofil sa môže podávať vo forme 24-hodinovej subkutánnej kontinuálnej infúzie alebo subkutánnej injekcie. V prípade infúzií sa má Grastofil zriediť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Grastofil na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii

Grastofil sa má podávať subkutánnou injekciou.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénou transplantáciou PBPC

Dávkovanie

Pri mobilizácii PBPC u normálnych darcov sa má Grastofil podávať v dávke 1,0 MU/kg/deň (10 mikrogramov/kg/deň) počas 4 - 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa odobralo 4 x 10⁶ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

Spôsob podávania

Grastofil sa má podávať subkutánnou injekciou.

U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou (severe chronic neutropenia, SCN)

Dávkovanie

Vrodená neutropénia: odporúčaná začiatková dávka je 1,2 MU/kg/deň (12 mikrogramov/kg/deň) ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia: odporúčaná začiatková dávka je 0,5 MU/kg/deň (5 mikrogramov/kg/deň) ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Úprava dávkovania: Grastofil sa má podávať denne subkutánnou injekciou, až kým počet neutrofilov nedosiahne hodnotu $1,5 \times 10^9/l$ a kým sa neudrží na ešte vyššej hodnote. Keď sa dosiahne odpoveď, má sa stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie tejto hodnoty. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa môže začiatková dávka zdvojnásobiť alebo znížiť na polovicu v závislosti od odpovede pacienta. Potom sa môže dávka individuálne upravovať vždy po uplynutí 1 - 2 týždňov tak, aby sa udržiaval priemerný počet neutrofilov medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacientov so závažnými infekciami sa môže zväziť rýchlejší režim zvyšovania dávky. V klinických štúdiách, 97 % pacientov, u ktorých sa dostavila odpoveď, bola úplná odpoveď pri dávkach $\leq 2,4$ MU/kg/deň (24 mikrogramov/kg/deň). Dlhodobá bezpečnosť podávania Grastofilu v dávkach vyšších ako 2,4 MU/kg/deň (24 mikrogramov/kg/deň) u pacientov so SCN nie je stanovená.

Spôsob podávania

Vrodená, idiopatická alebo cyklická neutropénia: Grastofil sa má podávať subkutánnou injekciou.

U pacientov s infekciou HIV

Dávkovanie

Na zvrat neutropénie

Odporúčaná začiatková dávka Grastofilu je 0,1 MU/kg/deň (1 mikrogram/kg/deň) s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 MU/kg/deň (4 mikrogramy/kg/deň) kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách > 90 % pacientov odpovedalo na tieto dávky, s dosiahnutím zvratu neutropénie s mediánom 2 dní.

U malého počtu pacientov (<10 %), sa na dosiahnutie zvratu z neutropénie požadovali dávky až do 1,0 MU/kg/deň (10 mikrogramov/kg/deň).

Na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť začiatkovú dávku tak, aby zodpovedala dennému dávkovaniu 30 MU/deň (300 mikrogramov/deň). Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v závislosti od hodnôt ANC u pacienta na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách bola potrebná dávka 30 MU/deň (300 mikrogramov/deň) počas 1 - 7 dní do týždňa na udržanie hodnoty $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, s mediánom frekvencie podávania 3 dni do týždňa. Na udržiavanie hodnoty $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ môže byť nevyhnutné dlhodobé podávanie.

Spôsob podávania

Zvrat neutropénie alebo udržiavanie normálneho počtu neutrofilov: Grastofil sa má podávať subkutánnou injekciou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Klinické štúdie s filgrastimom zahŕňali malý počet starších pacientov, no s touto skupinou sa však nevykonali žiadne špeciálne štúdie, a preto nemožno stanoviť špecifické odporúčania dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek/pečene

Štúdie filgrastimu s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene preukázali, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u zdravých osôb. V týchto prípadoch nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrickí pacienti so SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov skúmaných v klinickom programe so SCN bolo vo veku do 18 rokov. Účinnosť liečby pre túto vekovú skupinu, do ktorej patrila väčšina pacientov s vrodenou neutropéniou, bola zreteľná. V bezpečnostných profiloch pediatrických pacientov podstupujúcich liečbu SCN neboli žiadne rozdiely.

Údaje z klinických štúdií u pediatrických pacientov poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých, detí a dospievajúcich liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná.

Odporúčané dávky u pediatrických pacientov sú rovnaké ako u dospelých liečených myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Na zlepšenie sledovateľnosti biologického lieku sa má jasne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Osobitné upozornenia a opatrenia pre všetky indikácie

Precitlivosť

U pacientov liečených filgrastimom sa pri úvodnej alebo následnej liečbe hlásila precitlivosť vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou precitlivosťou liečbu filgrastimom natrvalo ukončite. Pacientom s precitlivosťou na filgrastim alebo pegfilgrastim v anamnéze nepodávajte filgrastim.

Plúcne nežiaduce reakcie

Po podaní G-CSF sa hlásili plúcne nežiaduce reakcie, najmä intersticiálna choroba pľúc. Pacienti, ktorí mali v nedávnej minulosti plúcne infiltráty alebo pneumóniu, môžu mať vyššie riziko. Nástup plúcnych prejavov, ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe v spojení s rádiologickými prejavmi plúcnych infiltrátov a so zhoršením funkcie pľúc môžu byť začiatočnými prejavmi syndrómu akútnej respiračnej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Filgrastim sa má vysadiť a má sa podať vhodná liečba.

Glomerulonefritída

U pacientov liečených filgrastimom a pegfilgrastimom sa hlásila glomerulonefritída. Vo všeobecnosti sa po znížení dávky alebo vysadení filgrastimu a pegfilgrastimu udalosti glomerulonefritídy upravili. Odporúča sa sledovať rozbor moču.

Syndróm kapilárneho úniku

Po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásil syndróm kapilárneho úniku, ktorý

môže byť život ohrozujúci, ak sa oneskorí liečba, a ktorý je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho úniku, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

U pacientov a zdravých darcov sa po podávaní filgrastimu zvyčajne hlásili asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné. Preto sa má veľkosť sleziny starostlivo sledovať (napr. klinickým vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny sa má zväziť u darcov a/alebo u pacientov, ktorí uvádzajú bolesť v ľavej hornej abdominálnej oblasti alebo v hornej časti ramena. Zistilo sa, že zníženia dávok filgrastimu viedli u pacientov so závažnou chronickou neutropéniou k spomaleniu alebo zastaveniu progresie zväčšovania sleziny a u 3 % pacientov bola nutná splenektómia.

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže podporovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať u niektorých nemyeloidných buniek *in vitro*.

Myelodysplastický syndróm alebo chronická myeloidná leukémia

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myelogénnou leukémiou nie sú stanovené. Filgrastim nie je indikovaný na použitie pri týchto stavoch. Osobitná opatnosť je potrebná pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Akútna myeloidná leukémia (acute myeloid leukaemia, AML)

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou AML sa má filgrastim podávať opatrne. Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s *de novo* AML vo veku < 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami [t(8; 21), t(15; 17) a inv(16)] nie sú stanovené.

Trombocytopénia

U pacientov, ktorí dostávali filgrastim, sa hlásila trombocytopénia. Majú sa dôkladne monitorovať počty trombocytov, najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou, u ktorých sa vyvinula trombocytopénia (počet krvných doštičiek < 100 x 10⁹/l) je potrebné zväziť dočasné prerušenie podávania alebo zníženie dávky filgrastimu.

Leukocytóza

U menej ako 5 % onkologických pacientov liečených filgrastimom v dávkach nad 0,3 MU/kg/deň (3 µg/kg/deň) sa pozoroval počet bielych krviniek 100 x 10⁹/l alebo vyšší. Nehlásili sa žiadne nežiaduce účinky, ktoré by bolo možné priamo pripísať tomuto stupňu leukocytózy. Vzhľadom na potenciálne riziká spojené so závažnou leukocytózou sa má však počas liečby filgrastimom v pravidelných intervaloch kontrolovať počet bielych krviniek. Ak počet leukocytov prekročí 50 x 10⁹/l po ich očakávanom poklese na minimum, filgrastim sa musí okamžite vysadiť. Ak sa pri podávaní z dôvodu mobilizácie PBPC zvýši počet leukocytov na > 70 x 10⁹/l, filgrastim sa má vysadiť alebo sa má znížiť jeho dávkovanie.

Imunogenita

Tak ako v prípade všetkých terapeutických proteínov, aj pri filgrastime existuje možnosť imunogenity. Miera tvorby protilátok proti filgrastimu je všeobecne nízka. Podľa očakávania sa väzbové protilátky objavujú pri všetkých biologických liekoch, v súčasnosti sa však nespájajú s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Aortitída bola hlásená po podaní G-CSF u zdravých jedincov a pacientov s rakovinou. Medzi príznaky patrí horúčka, abdominálna bolesť, celkový pocit choroby, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov (napr. C-reaktívny proteín a počet bielych krviniek). Vo väčšine prípadov bola aortitída diagnostikovaná pomocou snímky počítačovej tomografie (computed tomography, CT) a vo všeobecnosti ustúpila po vysadení G-CSF. Pozri tiež časť 4.8.

Osobitné upozornenia a opatrenia súvisiace s komorbiditami

Osobitné opatrenia nositeľov génu pre kosáčikovitú anémiu a u pacientov s kosáčikovitou anémiou
U nositeľov génu pre s kosáčikovitú anémiu a u pacientov s kosáčikovitou anémiou sa po použití filgrastimu hlásili krízy kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch smrteľné. Pri predpisovaní filgrastimu nositeľom génu pre kosáčikovitú anémiu alebo s kosáčikovitou anémiou majú lekári postupovať opatrne.

Osteoporóza

Monitorovanie hustoty kostí možno indikovať u pacientov s predchádzajúcimi osteoporotickými ochoreniami kostí, ktorí podstupujú nepretržitú liečbu filgrastimom dlhšie ako 6 mesiacov.

Osobitné opatrenia u pacientov s rakovinou

Filgrastim sa nemá používať na zvýšenie dávky cytotoxickej chemoterapie nad stanovené dávkovacie režimy.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov s vysokou dávkou chemoterapie je nutná osobitná opatrnosť, pretože sa nedokázalo zlepšenie stavu nádoru a zvýšené dávky chemoterapeutík môžu viesť k zvýšeným toxicitám vrátane srdcových, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozri, prosím, súhrn charakteristických vlastností použitých špecifických chemoterapeutík).

Vplyv chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Liečba samotným filgrastimom nevylučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. U pacienta môže byť vyššie riziko vzniku trombocytopenie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky v predpísanom režime). Odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu trombocytov a hematokritu. Počas podávania jediného chemoterapeutika alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú ťažkú trombocytopeniu, sa musí postupovať obzvlášť opatrne.

Preukázalo sa, že použitie filgrastimom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopenie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Ďalšie osobitné opatrenia

Účinky filgrastimu u pacientov s výrazne zníženými počtami myeloidných progenitorových buniek sa neskúmali. Filgrastim účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov môže byť odpoveď neutrofilov slabšia (u tých, ktorí sa liečia extenzívnou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii nádoru do kostnej drene).

U pacientov, ktorí dostávali vysoké dávky chemoterapie pred transplantáciou, sa príležitostne hlásili poruchy ciev vrátane veno-okluzívneho ochorenia a porúch objemu telesných tekutín.

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene sú hlásenia reakcie štepu proti hostiteľovi (Graft versus Host Disease, GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Zvýšená krvotvorná aktivita kostnej drene v odpovedi na liečbu rastovým faktorom sa spájala s prechodne abnormálnymi nálezmi pri kostných skenoch. Toto sa má zohľadniť pri interpretácii výsledkov snímok kostí.

Osobitné opatrenia u pacientov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia

V rámci rovnakej populácie nie sú žiadne prospektívne randomizované porovnávania dvoch odporúčaných metód mobilizácie (samotným filgrastimom alebo v kombinácii s myelosupresívnou

chemoterapiou). Stupeň rozdielov medzi jednotlivými pacientmi a medzi laboratórnymi vyšetreniami CD34⁺ buniek značí, že je priame porovnanie odlišných štúdií ťažké. Preto je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Výber mobilizačnej metódy je potrebné zvážiť vo vzťahu k celkovým cieľom liečby každého pacienta.

Predchádzajúca expozícia cytotoxickým liekom

U pacientov, ktorí podstúpili veľmi extenzívnu predchádzajúcu myelosupresívnu terapiu, sa nemusí prejaviť dostatočná mobilizácia PBPC na dosiahnutie odporúčenej minimálnej výťažnosti ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg) alebo urýchlenie obnovenia počtu trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické lieky vykazujú špecifické toxicity voči zásobe krvotvorných progenitorov a môžu nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o mobilizáciu progenitorov podávajú lieky, ako je melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, môžu znížiť výťažnosť progenitorov. Podávanie melfalanu, karboplatiny alebo karmustín (BCNU) spolu s filgrastimom sa však pri mobilizácii progenitorov ukázalo ako účinné. V prípade, že sa predpokladá transplantácia progenitorových buniek v periférnej krvi, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vo včasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním vysokých dávok chemoterapie. Ak sú výťažnosti neadekvátne vzhľadom na vyššie uvedené kritériá, majú sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré si nevyžadujú podporu pomocou progenitorov.

Vyhodnotenie výťažnosti progenitorových buniek

Pri vyhodnocovaní počtu progenitorových buniek odobratých od pacientov liečených filgrastimom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy počtu CD34⁺ buniek sa líšia v závislosti od presnosti použitej metodológie, a preto odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistická analýza vzťahu medzi počtom opätovne infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou obnovenia počtu trombocytov po podaní vysokých dávok chemoterapie naznačuje zložitý, no kontinuálny vzťah.

Odporúčanie minimálnej výťažnosti $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach vedúcich k primeranej hematologickej obnove. Zdá sa, že výťažnosti prevyšujúce túto minimálnu výťažnosť korelujú s rýchlejšou obnovou a výťažnosti nižšie ako táto hodnota korelujú s pomalšou obnovou.

Osobitné opatrenia u normálnych darcov podstupujúcich mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi

Mobilizácia PBPC nepredstavuje priamy klinický prínos pre zdravých darcov a prichádza do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Nad mobilizáciou PBPC sa má uvažovať len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek, s osobitnou pozornosťou venovanou hematologickým hodnotám a infekčným ochoreniam.

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu nie sú stanovené u zdravých darcov mladších ako 16 rokov alebo starších ako 60 rokov.

Prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastimu a po leukaferéze sa pozorovala u 35 % hodnotených pacientov. V tejto skupine sa v dvoch prípadoch hlásil počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$ v dôsledku leukaferézy.

Ak je potrebných viac ako jedna leukaferéza, osobitná pozornosť sa má pred leukaferézou venovať darcom s počtom trombocytov $< 100 \times 10^9/l$. Aferéza sa nemá vo všeobecnosti vykonať, ak je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sa liečia antikoagulanciami alebo u ktorých je známe, že majú poruchy hemostázy.

Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, majú byť monitorovaní, až pokiaľ sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

U zdravých darcov sa po podaní G-CSF pozorovali prechodné cytogenetické anomálie. Význam týchto zmien nie je známy. Napriek tomu nemožno vylúčiť zvýšené riziko malígnych myeloidných klonov. Odporúča sa, aby aferézne centrum vykonávalo systematické zaznamenávanie a sledovanie darcov kmeňových buniek minimálne 10 rokov, aby sa zabezpečilo monitorovanie dlhodobej bezpečnosti.

Osobitné opatrenia u príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Súčasný údaje naznačujú, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom PBPC a príjemcom sa môžu spájať so zvýšeným rizikom výskytu akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Osobitné opatrenia u pacientov so SCN

Filgrastim sa nemá podávať pacientom so závažnou vrodenu neutropéniou, u ktorých vznikne leukémia alebo majú dôkaz leukemického vývoja.

Hodnoty krvného obrazu

Vyskytujú sa ďalšie zmeny krvného obrazu vrátane anémie a prechodného zvýšenia počtu progenitorov myeloidných buniek, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie krvného obrazu.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Osobitná pozornosť sa má venovať odlišeniu diagnózy SCN od ostatných porúch krvotvorby, ako sú aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa má vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym a absolútnym počtom trombocytov a má sa vyhodnotiť morfológia kostnej drene a karyotyp.

V klinickom skúšaní s pacientmi so SCN liečenými filgrastimom bol nízky výskyt (približne 3 %) myelodysplastických syndrómov (MDS) alebo leukémie. Toto pozorovanie sa vykonalo len u pacientov s vrodenu neutropéniou. MDS a leukémia sú prirodzené komplikácie tohto ochorenia a ich súvislosť s liečbou filgrastimom nie je jasná. V podskupine približne 12 % pacientov s normálnymi cytogenetickými výsledkami na začiatku liečby sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili anomálie vrátane monozómie 7 chromozómu. V súčasnosti nie je jasné, či dlho chromozómu liečba pacientov so SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým anomáliám, MDS alebo leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča v pravidelných intervaloch vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ďalšie osobitné opatrenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Často sa vyskytla hematúria a u malého počtu pacientov sa vyskytla proteinúria. Na sledovanie tohto stavu sa má pravidelne vyšetřovať moč.

Bezpečnosť a účinnosť u novorodencov a pacientov s autoimunitnou neutropéniou nie sú stanovené.

Osobitné opatrenia u pacientov s HIV infekciou

Hodnoty krvného obrazu

Má sa dôkladne monitorovať ANC, najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastimu výrazným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 až 3 dní podávania filgrastimu sa odporúča denne monitorovať ANC. Následne sa odporúča monitorovať ANC aspoň dvakrát týždenne počas prvých dvoch týždňov liečby

a potom raz týždenne alebo každé dva týždne počas udržiavacej liečby. Počas intermitentného dávkovania na úrovni 30 MU (300 mikrogramov)/deň filgrastimu sa môžu postupom času u pacientov objaviť veľké výkyvy hodnôt ANC. Na určenie dolnej alebo minimálnej hodnoty ANC u pacienta sa odporúča odobrať vzorky krvi na zistenie ANC bezprostredne pred každým plánovaným podaním filgrastimu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnej liečby

Liečba samotným filgrastimom nevylučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku podávania myelosupresívnych liekov. Následkom možného podania vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastimom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvoja trombocytopenie a anémie. Odporúča sa pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a malígne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť spôsobená infiltráciou kostnej drene oportúnnymi infekciami, ako je komplex *Mycobacterium avium* alebo malígnymi ochoreniami, ako je lymfóm. U pacientov so známou infiltráciou kostnej drene infekciami alebo malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastimu na liečbu neutropénie zväziť aj vhodná liečba základného ochorenia. Účinky filgrastimu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou kostnej drene infekciou alebo malígnym ochorením nie sú dobre preukázané.

Všetci pacienti

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu. Pacientom s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, *hereditary fructose intolerance*) nesmie byť podaný tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovili. Filgrastim sa neodporúča podávať v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu. Predbežné dôkazy pozorované v malej skupine pacientov liečených súbežne filgrastimom a 5-fluórouracilom naznačujú, že závažnosť neutropénie sa môže zhoršiť.

Možné interakcie s inými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ neskúmali v klinických štúdiách.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, môže pravdepodobne zvýšiť účinok filgrastimu. Aj keď sa táto interakcia formálne neskúmala, neexistuje dôkaz, že je takáto interakcia škodlivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití filgrastimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. U králikov sa pri vysokých násobkoch klinickej expozície a v prítomnosti toxicity u matky pozorovala zvýšená incidencia potratov (pozri časť 5.3). Údaje v literatúre preukázali transplacentárny prechod filgrastimu u gravidných žien.

Filgrastim sa neodporúča počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa filgrastim/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu filgrastimom sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Filgrastim nemal vplyv na reprodukčné schopnosti ani fertilitu samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3). Vplyv filgrastimu na ľudskú fertilitu nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Filgrastim má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní filgrastimu sa môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby filgrastimom, patria: anafylaktická reakcia, závažné pľúcne nežiaduce účinky (vrátane intersticiálnej pneumónie a ARDS), syndróm kapilárneho úniku, závažná splenomegália/ruptúra sleziny, transformácia na myelodysplastický syndróm alebo leukémia u pacientov so SCN, GvHD u pacientov podstupujúcich alogénnu transplantáciu kostnej drene alebo transplantáciu progenitorových buniek z periférnej krvi a kríza kosáčikovitej anémie u pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú pyrexia, muskuloskeletálna bolesť (zahŕňajúca bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgiu, myalgiu, bolesť v končatinách, muskuloskeletálnu bolesť, muskuloskeletálnu bolesť hrude, bolesť krku), anémia, vracanie a nevoľnosť. V klinických štúdiách s onkologickými pacientmi bola muskuloskeletálna bolesť mierna alebo stredne závažná u 10 % a závažná u 3 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Údaje v tabuľkách nižšie popisujú nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií a spontánne hlásenia. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	
Infekcie a nákazy		sepsa bronchitída infekcia horných dýchacích ciest infekcia močových ciest			
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia anémia ^e	splenomegália ^a pokles hemoglobínu ^e	leukocytóza ^a	ruptúra sleziny ^a kosáčikovitá anémia s krízou	
Poruchy imunitného systému			precitlivosť precitlivosť na liek ^a , choroba graft	anafylaktická reakcia	

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	
			versus host (reakcia štepu proti hostiteľovi) ^b		
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla ^a zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	hyperurikémia zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	znížená hladina glukózy v krvi pseudodna ^a (pyrofosfátovýchon drokalcinóza) poruchy objemu tekutín	
Psychické poruchy		nespavosť			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^a	závrat hypoestézia parestézia			
Poruchy ciev		hypertenzia hypotenzia	veno-okluzívne ochorenie ^d	syndróm kapilárneho úniku ^a aortitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		hemoptýza dyspnoe kašeľ ^a orofaryngálna bolesť ^{a, e} epistaxa	syndróm akútnej respiračnej tiesne ^a respiračné zlyhanie ^a pľúcny edém ^a krvácanie do pľúc intersticiálne ochorenie pľúc ^a pľúcna infiltrácia ^a hypoxia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ^{a, e} vracanie ^{a, e} nevoľnosť ^a	bolesť v ústach zápcha ^e			
Poruchy pečene a žlčových ciest		hepatomegália zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšená hladina aspartátamino-transferázy zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia ^a	vyrážka ^a erytém	makulopapulárna vyrážka	dermálna vaskulitída ^a Sweetov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza)	
Poruchy	muskuloskeletálna	svalové kŕče	osteoporóza	znížená hustota	

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť ^c			kostí zhoršenie reumatoidnej artritídy
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria hematúria	proteínúria	glomerulonefritída zmeny moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavaa zápal sliznicea pyrexia	bolesť na hrudi ^a bolesť ^a asténia ^a celkový pocit choroby ^{e e} periférny edém ^e	reakcia v mieste podania injekcie	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia na transfúziu ^e		

^a Pozri časť: Opis vybraných nežiaducich reakcií.

^b U pacientov po alogénnej transplantácii kostnej drene sa hlásila choroba graft versus host (reakcia štepu proti hostiteľovi, GvHD) a úmrtia (pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií).

^c Patrí sem bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgia, myalgia, bolesť v končatinách, muskuloskeletálna bolesť, muskuloskeletálna bolesť na hrudi, bolesť krku.

^d Prípady pozorované po uvedení lieku na trh u pacientov podstupujúcich transplantáciu kostnej drene alebo mobilizáciu PBPC.

^e Nežiaduce udalosti s vyššou mierou výskytu u pacientov liečených filgrastimom v porovnaní s placebom a spojené s následkami základnej malignity alebo cytotoxickej chemoterapie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivenosť

V klinických štúdiách a zo skúseností po uvedení lieku na trh sa hlásili reakcie z precitlivenosti zahŕňajúce anafylaxiu, vyrážku, žihľavku, angioedém, dyspnoe a hypotenziu vyskytujúce sa na začiatku alebo pri následnej liečbe. Celkovo boli hlásenia častejšie po intravenóznom podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy znovu vyskytli po opätovnom podaní lieku, čo naznačuje príčinnú súvislosť. Filgrastim sa má natrvalo vysadiť u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná alergická reakcia.

Pľúcne nežiaduce reakcie

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh sa hlásili pľúcne nežiaduce reakcie zahŕňajúce intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcny edém a infiltráciu pľúc, vedúce v niektorých prípadoch k respiračnému zlyhaniu alebo ARDS, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.4).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podaní filgrastimu sa hlásili prípady splenomegálie a ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Syndróm kapilárneho úniku

Pri používaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásili prípady syndrómu kapilárneho úniku. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilými nádorovými ochoreniami, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Dermálna vaskulitída

U pacientov liečených filgrastimom sa hlásila dermálna vaskulitída. Mechanizmus vzniku vaskulitídy u pacientov užívajúcich filgrastim nie je známy. Počas dlhodobého používania sa u 2 % pacientov so SCN hlásila dermálna vaskulitída.

Leukocytóza

Leukocytóza (počet bielych krviniek $> 50 \times 10^9/l$) sa pozorovala u 41 % zdravých darcov a prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) u 35 % darcov po podaní filgrastimu a leukaferéze (pozri časť 4.4).

Sweetov syndróm

U pacientov liečených filgrastimom sa hlásili prípady Sweetovho syndrómu (akútna febrilná neutrofilná dermatóza).

Pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza)

Pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza) sa hlásila u onkologických pacientov liečených filgrastimom.

GvHD

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene boli hlásené GvHD a úmrtia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Údaje z klinických štúdií s pediatrickými pacientmi poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých, detí a dospievajúcich liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná, čo svedčí o tom, že neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetike filgrastimu závislé od veku. Jedinou trvalo uvádzanou nežiaducou udalosťou bola muskuloskeletálna bolesť, ktorá sa nelíšila od skúseností v dospeljej populácii.

Na ďalšie hodnotenie použitia filgrastimu u pediatrických pacientov nie sú dostatočné údaje.

Iné osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti sa nepozorovali medzi jedincami nad 65 rokov v porovnaní s mladšími dospelými (vo veku > 18 rokov) jedincami liečenými cytotoxickou chemoterapiou a z klinických skúseností sa nezistili rozdiely v odpovediach medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyhodnotenie použitia filgrastimu u starších osôb pre iné schválené indikácie Grastofilu.

Pediatrickí pacienti so SCN

Prípady zníženej denzity kostí a osteoporózy sa hlásili u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou, ktorí dostávali chronickú liečbu filgrastimom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).**

4.9 Predávkovanie

Účinky predávkovania Grastofilom nie sú stanovené. Ukončenie liečby filgrastimom má zvyčajne za následok 50 % pokles počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s obnovením normálnych hladín do 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, faktory stimulujúce kolónie, ATC kód: L03AA02

Grastofil je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamické účinky

Ludský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Grastofil obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastim) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi do 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov so SCN môže filgrastim indukovať aj mierne zvýšenie počtu eozinofilov a bazofilov v krvnom obehu oproti východiskovej hodnote. Niektorí z týchto pacientov môžu mať eozinofiliu alebo bazofiliu už pred liečbou. Pri odporúčaných dávkach sú zvýšenia počtu neutrofilov závislé od dávky. Neutrofily vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastimom vykazujú normálnu alebo zlepšenú funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastimom klesá počet neutrofilov v krvnom obehu o 50 % v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastimu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu vedie k významnému zníženiu výskytu, závažnosti a skráteniu trvania neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastimom významne skracuje trvanie febrilnej neutropénie, antibiotickej liečby a hospitalizácie po indukovanej chemoterapii pri akútnej myelógennej leukémii alebo myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Miery výskytov horúčky a zaznamenaných infekcií neboli znížené v žiadnom z prípadov. U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene nebolo trvanie horúčky kratšie.

Použitie filgrastimu, či už samotného alebo po chemoterapii, vedie k mobilizácii krvotvorných progenitorových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC možno odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxickej terapii s vysokými dávkami, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako jej doplnok. Infúzne podanie PBPC urýchľuje obnovu krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov.

U príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom došlo výrazne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času do obnovy počtu trombocytov bez podpornej liečby v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia vyhodnocujúca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou naznačila zvýšené riziko GvHD, mortality spojenej s liečbou (treatment related mortality, TRM) a mortality v prípade podania G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii u pacientov s akútnou a chronickou myelógennou leukémiou sa nezistil žiadny vplyv na riziko GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií s alogénnou transplantáciou vrátane výsledkov z deviatich perspektívnych randomizovaných štúdií, ôsmich retrospektívnych štúdií a jednej štúdie s kontrolovanými prípadmi sa nezistil vplyv na riziko akútnej GvHD, chronickej GvHD ani mortality spojenej so skorou liečbou.

Relatívne riziko (95% IS) GvHD a TRM po liečbe pomocou G-CSF po transplantácii kostnej drene					
Publikácia	Obdobie trvania štúdie	N	Akútna GvHD II. - IV. stupňa	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^aAnalýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; v niektorých štúdiách sa používal GM-CSF

^bAnalýza zahŕňa pacientov, ktorí podstupujú transplantáciu kostnej drene počas tohto obdobia

Použitie filgrastimu na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

U zdravých darcov dávka 10 mikrogramov/kg/deň podaná subkutánne v priebehu 4 - 5 po sebe nasledujúcich dní umožňuje odber $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti prijemcu u väčšiny darcov po dvoch leukaferézach.

Použitie filgrastimu u pacientov, detí alebo dospelých, so SCN (závažná vrodená, cyklická a idiopatická neutropénia) vyvoláva pretrvávajúce zvýšenie ANC v periférnej krvi a zníženie výskytu infekcií a s nimi súvisiacich príhod.

Použitie filgrastimu u pacientov s infekciou HIV vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo iných myelosupresívnych liekov. U pacientov s infekciou HIV liečených filgrastimom nebolo dokázané žiadne zvýšenie replikácie HIV.

G-CSF tak, ako aj iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endotelové bunky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní odporúčaných dávok sa koncentrácie v sére udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 - 16 hodín.

Distribúcia

Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

Eliminácia

Pre klírens filgrastimu sa preukázalo, že sa mení v súlade s farmakokinetickými vlastnosťami prvého rádu po subkutánnom aj intravenóznom podaní. Eliminačný polčas filgrastimu zo séra je približne 3,5 hodiny, s rýchlosťou klírensu približne 0,6 ml/min/kg. Nepretržitá infúzia filgrastimu počas až 28 dní u pacientov zotavujúcich sa z autológnej transplantácie kostnej drene neposkytla žiadny dôkaz akumulácie liečiva a výsledkom boli porovnateľné eliminačné polčasy

Linearita

Medzi dávkou a koncentráciou filgrastimu v sére existuje pozitívna korelácia bez ohľadu na to, či sa podáva intravenózne alebo subkutánne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Filgrastim bol skúmaný v štúdiách toxicity s opakovaným podávaním dávok v trvaní až 1 rok, ktoré odhalili zmeny, ktoré možno pripísať očakávaným farmakologickým účinkom vrátane zvýšenia počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie v kostnej dreni, extramedulárnej granulopoézy a zväčšenia sleziny. Všetky tieto zmeny po ukončení liečby zmizli.

Účinky filgrastimu na prenatálny vývin boli skúmané na potkanoch a králikoch. Intravenózne (80 µg/kg/deň) podávanie filgrastimu králikom počas obdobia organogenézy bolo toxické pre matku a zvyšovalo výskyt spontánnych potratov, postimplantačných strát a pozoroval sa aj znížený priemerný počet živých mláďat vo vrhu a znížená hmotnosť plodu.

Porovnateľné nálezy plus zvýšený výskyt malformácií plodu sa pozorovali na základe hlásených údajov pre iný liek obsahujúci filgrastim podobný Grastofilu pri dávke 100 µg/kg/deň toxickej pre matku, ktorá zodpovedala systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 50 až 90-násobku expozícií pozorovaných u pacientov liečených klinickou dávkou 5 µg/kg/deň. Dávka bez pozorovaných nežiaducich účinkov z hľadiska embryofetálnej toxicity bola v tejto štúdii na úrovni 10 µg/kg/deň, čo zodpovedalo systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 3 až 5-násobku expozície pozorovanej u pacientov liečených klinickou dávkou.

U brezivých potkanov nebola pri dávkach až 575 µg/kg/deň pozorovaná žiadna materská ani fetálna toxicita. Mláďatá potkanov, ktorým sa podával filgrastim počas perinatálneho a laktáčného obdobia, vykazovali oneskorenú vonkajšiu a spomalenie rastu (≥ 20 µg/kg/deň) a mierne zníženú mieru prežívania (100 µg/kg/deň).

Pri filgrastime sa nepozoroval žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Ladová kyselina octová
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklenené alebo plastové materiály.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku pripraveného na použitie bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku po príprave na jeho použitie je zodpovedný používateľ a obvykle by sa nemalo presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Náhodné jednorazové vystavenie teplotám pod bodom mrazu neovplyvní nežiaduco stabilitu Grastofilu. Ak bolo vystavenie dlhšie než 24 hodín alebo ak došlo k viac než jednému zmrazeniu, potom sa Grastofil nesmie použiť.

V rámci času použiteľnosti a s cieľom ambulantného použitia, môže pacient vybrať Grastofil z chladničky a uchovávať ho pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) na jedno jednorazové obdobie do 15 dní. Na konci tohto obdobia sa nemá Grastofil vložiť späť do chladničky, ale má sa vrátiť do lekárne.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s natrvalo pripojenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele v špičke a s vytlačenými znakmi 1/40 na tele s ciachovaním od 0,1 ml do 1 ml. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (latex, pozri časť 4.4). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Veľkosti balenia: Škatuľky obsahujúce 1 alebo 5 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, Grastofil sa môže zriediť v 5 % injekčnom/infúznom roztoku glukózy. Zriedenie na výslednú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc. Netrepte.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácie nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do výsledného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20 %).

Grastofil neobsahuje konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú Grastofilom naplnené injekčné striekačky len na jednorazové použitie.

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy je Grastofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV)
A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE
ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO
POUŽÍVANIA LIEKU**

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Grastofil 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok naplnený v injekčnej striekačke filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 30 MU (300 mikrogramom) filgrastimu (600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ladová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok

1 naplnená injekčná striekačka (0,5 ml)

5 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jednorazové použitie.

Nepretrepávajte.

Na subkutánne a intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Zriedený infúzny roztok Grastofilu sa má použiť do 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote 2 °C až 8 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/877/001 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/13/877/002 5 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Grastofil 30 MU/0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Grastofil 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok naplnený v injekčnej striekačke
filgrastim
s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Grastofil 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok naplnený v injekčnej striekačke filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 48 MU (480 mikrogramom) filgrastimu (960 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ľadová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok

1 naplnená injekčná striekačka (0,5 ml)

5 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jednorazové použitie.

Nepretrepávajte.

Na subkutánne a intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke. Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú striekačku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/877/003 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/13/877/004 5 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Grastofil 48 MU/0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Grastofil 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok naplnený v injekčnej striekačke
filgrastim
s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Grastofil 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok naplnený v injekčnej striekačke filgrastim

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Grastofil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Grastofil
3. Ako používať Grastofil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Grastofil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Grastofil a na čo sa používa

Čo je Grastofil

Grastofil obsahuje liečivo filgrastim. Grastofil je rastový faktor bielych krviniek (faktor stimulujúci kolónie granulocytov) a patrí do skupiny liekov nazývaných cytokíny. Rastové faktory sú bielkoviny, ktoré sa prirodzene tvoria v tele, možno ich však vyrábať aj biotechnologicky na použitie ako liek. Grastofil pôsobí tak, že stimuluje kostnú dreň, aby tvorila viacej bielych krviniek.

K poklesu počtu bielych krviniek (neutropénia) môže dôjsť z viacerých dôvodov a môže viesť k zníženiu schopnosti tela bojovať s infekciou. Filgrastim stimuluje kostnú dreň (tkanivo, v ktorom sa tvoria nové krvinky) na produkovanie väčšieho počtu bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám.

Na čo sa Grastofil používa

Lekár vám predpísal Grastofil, ktorý sa používa na liečbu neutropénie, stavu, pri ktorom telo tvorí príliš málo neutrofilov. Neutropénia môže byť dlhodobým stavom, pri ktorom vaše telo netvorí dostatočné množstvo neutrofilov, alebo môže byť spôsobená liekmi používanými na liečbu rakoviny. V niektorých prípadoch môže vaše telo tvoriť dostatočné množstvo neutrofilov, no ako súčasť liečby rakoviny si môže lekár želať zvýšiť počet určitých krviniek (buniek CD34) a odoberať ich. Bunky sa odoberajú procesom nazývaným aferéza. Odobrané bunky sa vám vrátia späť potom, ako dostanete veľmi vysoké dávky liečby rakoviny, aby sa počty vašich krviniek rýchlejšie vrátili späť na normálnu hodnotu. Lekár vám povie, prečo sa liečite Grastofilom.

Grastofil sa môže používať:

- na zvýšenie počtu bielych krviniek po liečbe chemoterapiou, aby sa pomohlo zabrániť vzniku infekcií;
- na zvýšenie počtu bielych krviniek po transplantácii kostnej drene, aby sa pomohlo zabrániť vzniku infekcií;

- na zvýšenie počtu bielych krviniek, ak máte závažnú chronickú neutropéniu, aby sa pomohlo zabrániť vzniku infekcií;
- u pacientov s pokročilou infekciou HIV, čo pomôže znížiť riziko vzniku infekcií;
- pred vysokými dávkami chemoterapie, aby kostná dreň vytvorila viac kmeňových buniek, ktoré možno odobrať a podať vám späť po skončení liečby. Tieto bunky možno získať od vás alebo od darcu. Kmeňové bunky sa potom vrátia do kostnej drene a budú tvoriť krvinky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Grastofil

Nepoužívajte Grastofil

- ak ste alergický na filgrastim alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Grastofil, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Pred začatím liečby povedzte svojmu lekárovi, **ak máte:**

- osteoporózu (ochorenie kostí),
- kosáčikovitú anémiu, pretože filgrastim môže spôsobiť krízu kosáčikovitej anémie.

Počas liečby Grastofilom povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak:

- máte náhle prejavy alergie, ako je vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela, dýchavičnosť, pískanie pri dýchaní alebo problémy s dýchaním, pretože môže ísť o prejavy závažnej alergickej reakcie (precitlivenosti),
- máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohnedá, alebo si všimnete, že močíte menej ako zvyčajne (glomerulonefritída),
- pociťujete bolesť v ľavej hornej časti brucha (abdominálna bolesť), bolesť na ľavej strane pod hrudným košom alebo v hornej časti ľavého ramena (môžu to byť príznaky zväčšenej sleziny (splenomegálie) alebo možného natrhnutia sleziny),
- spozorujete neobvyklé krvácanie alebo modriny (môžu to byť príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopenie) so zníženou schopnosťou zrážania krvi),

V prípade pacientov s rakovinou a zdravých darcov bol v zriedkavých prípadoch zaznamenaný zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela). Medzi príznaky patrí horúčka, bolesť brucha, celkový pocit choroby, bolesť chrbta a zvýšená hladina ukazovateľov zápalu. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Strata odpovede na filgrastim

Ak u vás dôjde k strate odpovede alebo neschopnosti udržať odpoveď na liečbu filgrastimom, váš lekár preskúma dôvody, prečo k tomu došlo vrátane toho, či sa vytvorili protilátky, ktoré neutralizujú účinok filgrastimu.

Váš lekár vás možno bude chcieť dôkladne sledovať; pozri časť 4 písomnej informácie pre používateľa.

Ac ste pacient so závažnou chronickou neutropéniou, môžete mať riziko vzniku rakoviny krvi (leukémie, myelodysplastického syndrómu (MDS)). Porozprávajte sa so svojím lekárom o vašich rizikách vzniku rakoviny krvi a o tom, aké vyšetrenia je potrebné vykonať. Ac u vás dôjde k vzniku rakoviny krvi alebo je pravdepodobné, že k nemu dôjde, Grastofil nesmiete používať, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár.

Ac ste darcom kmeňových buniek, musíte byť vo veku od 16 do 60 rokov.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní iných liekov stimulujúcich biele krvinky

Grastofil je jedným zo skupiny liekov, ktoré stimulujú tvorbu bielych krviniek. Váš ošetrojúci lekár si musí vždy zaznamenať presný názov lieku, ktorý používate.

Iné lieky a Grastofil

Grastofil nebudete dostávať 24 hodín pred a 24 hodín po chemoterapii.

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Grastofil sa neskúmal u tehotných ani dojčiacich žien.

Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak:

- ste tehotná alebo dojčíte,
- myslíte si, že ste tehotná alebo
- plánujete otehotnieť.

Ak počas liečby Grastofilom otehotniete, oznámte to svojmu lekárovi.

Pokiaľ vám lekár neporadí inak, ak používate Grastofil, musíte prestať dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Grastofil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento liek môže spôsobiť závrat. Pred vedením vozidiel a obsluhovaním strojov sa odporúča počkať, aby ste zistili, ako sa po podaní Grastofilu budete cítiť.

Grastofil obsahuje sorbitol

Grastofil obsahuje 50 mg sorbitolu v každom ml. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše) dieťa má HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia, alebo má nepríjemné pocity, ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

Grastofil obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Grastofil v naplnenej injekčnej striekačke obsahuje suchú prírodnú gumu

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže vyvolať alergickú reakciu.

3. Ako používať Grastofil

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka Grastofilu sa líši v závislosti od vášho ochorenia a vašej telesnej hmotnosti. Lekár vám povie, koľko Grastofilu máte používať.

Dávka

Grastofil a neutropénia (nízky počet určitého typu bielych krviniek) súvisiaca s chemoterapiou

Zvyčajná dávka je 0,5 milióna jednotiek (5 mikrogramov) na kilogram telesnej hmotnosti každý deň. Ak vážite napríklad 60 kilogramov, vaša denná dávka bude 30 miliónov jednotiek (300 mikrogramov). Vaša liečba Grastofilom bude zvyčajne trvať asi 14 dní. Pri niektorých typoch ochorení môže byť však nutná dlhšia liečba trvajúca asi jeden mesiac.

Grastofil a transplantácia kostnej drene

Obvyklá začiatková dávka je 1 milión jednotiek (10 mikrogramov) na kilogram telesnej hmotnosti podávaná každý deň vo forme infúzie. Ak vážite napríklad 60 kilogramov, vaša denná dávka bude 60 miliónov jednotiek (600 mikrogramov). Za normálnych okolností dostanete svoju prvú dávku Grastofilu najmenej 24 hodín po chemoterapii a najmenej 24 hodín po podstúpení transplantácie kostnej drene. Váš lekár vám potom môže vykonať krvné testy, aby zistil, ako dobre účinkuje liečba a ako dlho má trvať.

Grastofil a závažná chronická neutropénia (nízky počet určitého typu bielych krviniek)

Obvyklá začiatková dávka je medzi 0,5 miliónom jednotiek (5 mikrogramov) a 1,2 miliónom jednotiek (12 mikrogramov) na kilogram telesnej hmotnosti každý deň v jednorazovej dávke alebo v rozdelených dávkach. Váš lekár vám potom môže vykonať krvné testy, aby zistil, ako dobre účinkuje liečba Grastofilom, a aby vám mohol určiť najvhodnejšiu dávku. Na zníženie neutropénie je potrebná dlhodobá liečba Grastofilom.

Grastofil a neutropénia (nízky počet určitého typu bielych krviniek) u pacientov s infekciou HIV

Zvyčajná začiatková dávka je medzi 0,1 miliónom jednotiek (1 mikrogram) a 0,4 miliónmi jednotiek (4 mikrogramy) na kilogram telesnej hmotnosti každý deň. Váš lekár vám môže vykonávať pravidelné krvné testy, aby zistil, ako dobre účinkuje liečba Grastofilom. Keď sa počet bielych krviniek vo vašej krvi vráti na normálne hodnoty, bude možné znížiť frekvenciu podávania lieku na menej ako raz denne. Na udržanie normálneho počtu bielych krviniek vo vašej krvi môže byť nutná dlhodobá liečba Grastofilom.

Grastofil a transplantácia kmeňových buniek z periférnej krvi (kmeňové bunky odobraté z krvi na použitie pri transplantácii kostnej drene)

Ak darujete kmeňové bunky pre seba, zvyčajná dávka je medzi 0,5 miliónom jednotiek (5 mikrogramov) a 1 miliónom jednotiek (10 mikrogramov) na kilogram telesnej hmotnosti každý deň. Liečba Grastofilom bude trvať až 2 týždne. Váš lekár bude sledovať vašu krv, aby určil najvhodnejší čas na odber kmeňových buniek.

Ak ste darcom kmeňových buniek pre nejakú inú osobu, zvyčajná dávka je 1 milión jednotiek (10 mikrogramov) na kilogram telesnej hmotnosti každý deň. Liečba Grastofilom bude trvať 4 až 5 dní. Váš lekár vám bude pravidelne vykonávať krvné testy, aby určil najvhodnejší čas na odber kmeňových buniek.

Ako sa Grastofil podáva

Grastofil sa zvyčajne podáva vo forme dennej injekcie do tkaniva tesne pod kožu (takzvaná subkutánna injekcia). Môže sa podávať aj ako denná pomalá injekcia do žily (takzvaná intravenózna infúzia).

Ak dostávate tento liek vo forme subkutánnej injekcie, lekár vám môže odporučiť, aby ste sa naučili si injekcie podávať sami. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám dajú pokyny, ako to urobiť (pozrite si nižšie informácie o pokynoch podávania injekcie Grastofilu). Nepokúšajte sa podať si tento liek bez

tohto školenia. Niektoré z informácií, ktoré potrebujete, sú uvedené na konci tejto písomnej informácie, správna liečba vášho ochorenia si však vyžaduje dôkladnú a neustálu spoluprácu s vaším lekárom.

Ako dlho budem používať Grastofil?

Grastofil budete musieť používať dovtedy, kým nebudete mať normálny počet bielych krviniek. Počet bielych krviniek vo vašom tele sa bude sledovať prostredníctvom pravidelných krvných testov. Váš lekár vám povie, ako dlho budete musieť používať Grastofil.

Použitie u detí a dospelých

Grastofil sa používa na liečbu u detí a dospelých, ktoré sa liečia chemoterapiou alebo ktoré majú závažne nízky počet bielych krviniek (neutropénia). Dávkovanie u detí a dospelých liečených chemoterapiou je rovnaké ako u dospelých.

Pokyny na podávanie injekcie Grastofilu

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si máte sami podať injekciu Grastofilu.

Dôležité: nepokúšajte sa podať si sám injekciu predtým ako dostanete školenie od vášho lekára alebo zdravotnej sestry.

Grastofil sa podáva injekčne do tkaniva tesne pod kožou. To sa nazýva podkožná injekcia.

Potrebné vybavenie

Na samopodanie podkožnej injekcie budete potrebovať:

- novú naplnenú injekčnú striekačku Grastofilu,
- tampóny namočené v alkohole alebo niečo podobné.

Čo mám urobiť pred samopodaním podkožnej injekcie Grastofilu?

1. Injekčnú striekačku vyberte z chladničky. Injekčnú striekačku nechajte približne 30 minút pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C) alebo jemne podržte naplnenú injekčnú striekačku na niekoľko minút v ruke. To umožní pohodlnejšie podanie injekcie. Nezhrievajte Grastofil žiadnym iným spôsobom (nezhrievajte ho napríklad v mikrovlnnej rúre ani v teplej vode).
2. Naplnenú injekčnú striekačku nepretrepávajte.
3. Neodstraňujte kryt ihly, kým nebudete pripravený na podanie injekcie.
4. Dôkladne si umyte ruky.
5. Nájdite si pohodlný, dobre osvetlený, čistý povrch a umiestnite všetky potrebné pomôcky na dosah.

Ako pripravím Grastofil na injekčné podanie?

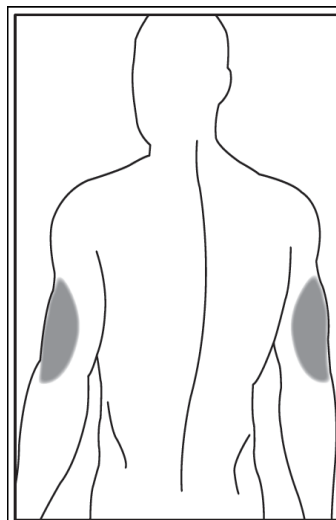
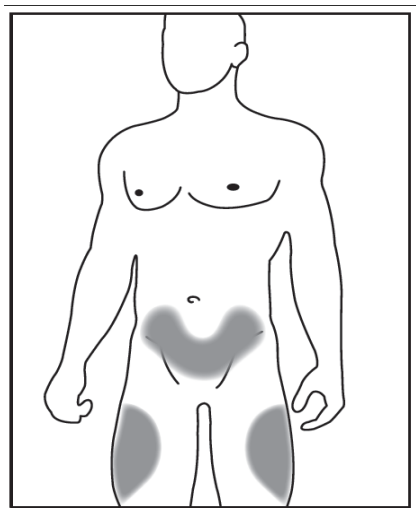
Pred injekčným podaním Grastofilu musíte postupovať nasledovne:

1. Opatrne snímte kryt z ihly bez krúženia, aby sa zabránilo ohnutiu ihly.
2. Nedotýkajte sa ihly ani nestláčajte piest.
3. V naplnenej injekčnej striekačke môžete spozorovať malé vzduchové bublinky. Tieto vzduchové bublinky netreba pred podaním injekcie odstrániť. Podanie roztoku so vzduchovými bublinkami je neškodné.
4. Injekčná striekačka s Grastofilom má na tele striekačky stupnicu. Injekčnú striekačku s ihlou držte hrotom nahor. Pomaly zatlačte piest po číslo (uvedené v ml), ktoré zodpovedá dávke Grastofilu, ktorú vám predpísal lekár.
5. Teraz je naplnená injekčná striekačka pripravená na použitie.

Kam si mám podať injekciu?

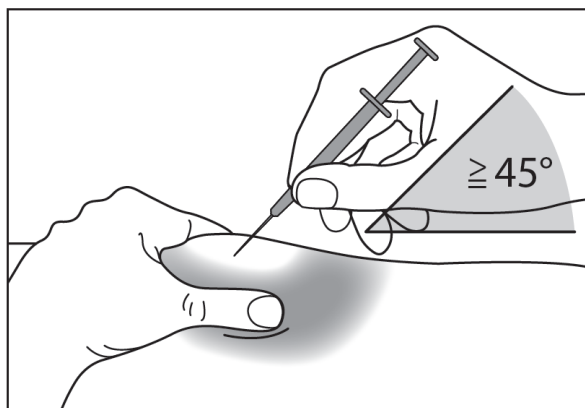
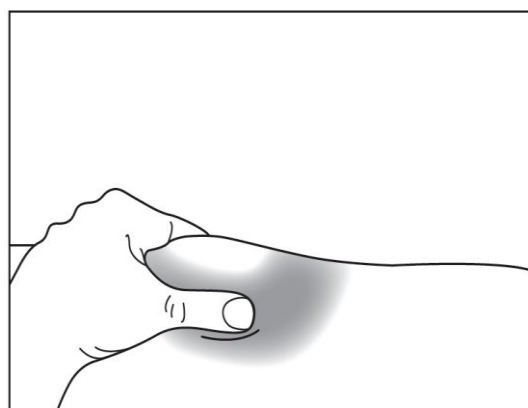
Najlepšími miestami na podanie injekcie sú horné časti stehien a brucho. Ak vám podáva injekciu niekto iný, môže vám ju podať aj do zadnej časti ramien.

Ak spozorujete, že miesto podania injekcie je sčervenené alebo poranené, môžete ho zmeniť.



Ako si mám podať injekciu?

1. Vydezinfikujte si kožu pomocou tampónu namočeného v alkohole a zovrite kožu (bez toho, aby ste ju stláčali) medzi palec a ukazovák.
2. Vpichnete ihlu úplne do kože, ako vám to ukázala vaša zdravotná sestra alebo lekár.
3. Zľahka potiahnite piest, aby ste skontrolovali, či ste neprepichli krvnú cievu. Ak uvidíte krv v injekčnej striekačke, vyťahnite ihlu z miesta podania a znova ju vpichnete na iné miesto.
4. Kožu držte stále zovretú a pomaly a s konštantným tlakom stláčajte piest, až kým sa injekčná striekačka nevyprázdni.
5. Vyťahnite ihlu a uvoľnite kožu. Nenasadzujte kryt ihly späť na použité ihly, pretože sa môžete nečakane pichnúť.
6. Ak spozorujete kvapku krvi, môžete ju jemne odsasť vatovým tampónom alebo vreckovkou. Miesto podania injekcie nemasirujte. V prípade potreby môžete prekryť miesto podania injekcie náplasťou.
7. Každú injekčnú striekačku použite len na jedno podanie injekcie. Nepoužívajte Grastofil, ktorý zostane v injekčnej striekačke.



Nezabudnite: ak máte akékoľvek problémy, bez obáv požiadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru o pomoc alebo radu.

Ak použijete viac Grastofilu, ako máte

Ak použijete viac Grastofilu, ako máte, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik, len čo je to možné.

Ak zabudnete použiť Grastofil

Ak vynecháte niektorú injekciu, čo najskôr sa skontaktujte so svojim lekárom.

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú injekciu. Obráťte sa na svojho lekára, aby ste sa dohodli, kedy by ste si mali aplikovať ďalšiu dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby **povedzte ihneď svojmu lekárovi**, ak:

- máte alergickú reakciu vrátane slabosti, poklesu krvného tlaku, sťaženého dýchania, opuchu tváre (anafylaxia), kožnej vyrážky, svrbivej vyrážky (žihľavka), opuchu tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla (angioedém) a dýchavičnosti (dyspnoe).
- máte kašeľ, horúčku a sťažené dýchanie (dyspnoe), pretože to môže byť prejav syndrómu akútnej respiračnej tiesne (skratka ARDS, z anglického acute respiratory distress syndrome).
- u vás dôjde k poškodeniu obličiek (glomerulonefritíde). Poškodenie obličiek sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali filgrastim. Ak máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohneda, alebo si všimnete, že močíte menej ako zvyčajne, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- máte ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledovných vedľajších účinkov:
 - opuch alebo zdurenie, ktoré môžu súvisieť s menej častým močením, dýchacie ťažkosti, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú v rýchlom tempe.
Môžu to byť príznaky ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho úniku“, ktorý spôsobuje vytekanie krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje si bezodkladnú lekársku pomoc.
- máte kombináciu niektorých z nasledovných príznakov:
 - horúčka alebo triaška, pocit veľkého chladu, vysoký srdcový tep, zmätenosť alebo poruchu orientácie, dýchavičnosť, extrémna bolesť alebo neprijemné pocity a lepkavá alebo spenená koža.
Môžu to byť príznaky stavu nazývaného „sepsa“ (tiež nazývaného „otrava krvi“), čo je závažná infekcia so zápalovou reakciou celého tela, ktorá môže ohrozovať život a vyžaduje si okamžitú lekársku pomoc.
- máte bolesť v ľavej hornej časti brucha (abdominálna bolesť), bolesť na ľavej strane pod hrudným košom alebo bolesť v hornej časti ramena, pretože to môže naznačovať problém so slezinou (zväčšená slezina (splenomegália) alebo natrhnutie sleziny).
- sa liečite na závažnú chronickú neutropéniu a máte krv v moči (hematúria). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok alebo ak máte v moči bielkoviny (proteinúria), lekár vám môže pravidelne vyšetrovať moč.

Častým vedľajším účinkom používania Grastofilu je bolesť svalov alebo kostí (muskuloskeletálna bolesť), ktorú možno utíšiť užívaním štandardných liekov na úľavu bolesti (analgetiká). U pacientov podstupujúcich transplantáciu kmeňových buniek alebo kostnej drene sa môže vyskytnúť reakcia štepu proti hostiteľovi (choroba graft versus host, GvHD) – toto je reakcia buniek darcu voči pacientovi,

ktorý dostal transplantát; prejavy a príznaky zahŕňajú vyrážky na dlaniach rúk alebo chodidlách nôh a vredy a ranky v ústach, črevách, pečeni, pokožke alebo očiach, pľúcach, pošve a kĺboch.

U zdravých darcov kmeňových buniek možno pozorovať zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza) a pokles počtu trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia) a váš lekár to bude sledovať.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pokles krvných doštičiek (trombocytov), čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia)
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- bolesť hlavy
- hnačka
- vracanie
- nevoľnosť
- neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- únava (vyčerpanosť)
- bolestivosť a opuch slizníc tráviaceho traktu od úst po konečník (zápal slizníc)
- horúčka (pyrexia)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zápal pľúc (bronchitída)
- infekcia horných dýchacích ciest
- infekcia močových ciest
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom (nespavosť)
- závrat
- zníženie citlivosti na dotyk, najmä v koži (hypestézia)
- trpnutie alebo strata citlivosti rúk alebo chodidiel (parestézia)
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- kašeľ
- vykašliavanie krvi (hemoptýza)
- bolesť v ústach a hrdle (orofaryngálna bolesť)
- krvácanie z nosa (epistaxa)
- zápcha
- bolesť v ústach
- zväčšenie pečene (hepatomegália)
- vyrážka
- sčervenenie kože (erytém)
- svalové kŕče
- bolesť pri močení (dyzúria)
- bolesť na hrudi
- bolesť
- celková slabosť (asténia)
- celkový pocit choroby (malátnosť)
- opuch rúk a nôh (periférny edém)
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi
- zmeny chemického zloženia krvi
- reakcia na transfúziu

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zvýšenie počtu bielych krviniek (leukocytóza)
- alergická reakcia (precitlivenosť)
- odmietnutie transplantovanej kostnej drene (reakcia štepu proti hostiteľovi)

- vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, ktoré môžu spôsobiť ochorenie nazývané dna (hyperurikémia) (zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi)
- poškodenie pečene spôsobené upchatím malých žíl v pečeni (venookluzívne ochorenie)
- pľúca nefungujúce tak, ako majú, čo spôsobuje dýchavičnosť (respiračné zlyhanie)
- opuch a/alebo tekutina v pľúcach (pľúcny edém)
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc)
- nezvyčajný nález na röntgenovej snímke pľúc (pľúcna infiltrácia)
- krvácanie z pľúc (pľúcne krvácanie)
- nedostatočná absorpcia kyslíka v pľúcach (hypoxia)
- hrboľatá kožná vyrážka (makulopapulárna vyrážka)
- ochorenie spôsobujúce rednutie kostí, čo ich oslabuje, zvyšuje ich krehkosť a pravdepodobnosť zlomenia (osteoporóza)
- reakcia v mieste podania injekcie

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- silná bolesť v kostiach, na hrudi, črevách alebo kĺboch (kosáčikovitá anémia s krízou)
- náhla alergická reakcia ohrozujúca život (anafylaktická reakcia)
- bolesť a opuch kĺbov podobný dne (pseudodna)
- zmena spôsobu, akým telo reguluje množstvo tekutiny v tele, ktorá môže spôsobiť opuch (poruchy objemu telesnej tekutiny)
- zápal krvných ciev v koži (dermálna vaskulitída)
- modrofialovo sfarbené, vystúpené, bolestivé rany na končatinách a niekedy aj na tvári a krku spojené s horúčkou (Sweetsov syndróm)
- zhoršenie reumatoidnej artritídy
- neobvyklá zmena moču
- znížená hustota kostí
- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), pozri časť 2.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Grastofil

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na naplnenej injekčnej striekačke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v škatuľke na ochranu pred svetlom.

Na jedno obdobie možno Grastofil vybrať z chladničky a nechať ho pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) do 15 dní, čím sa ukončí označený dátum expirácie. Keď je už Grastofil vonku pri izbovej teplote, nemá sa vkladat' späť do chladničky. Žiadne injekčné striekačky Grastofilu, ktoré boli vonku z chladničky dlhšie než 15 dní, sa nemajú použiť, ale majú sa vrátiť do lekárne.

Nepoužívajte Grastofil ak si všimnete, že je roztok zakalený alebo je sfarbený alebo ak obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Grastofil

- Liečivo je filgrastim. Každý ml roztoku obsahuje 60 miliónov jednotiek (MU) (čo zodpovedá 600 mikrogramom [μg] filgrastimu). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 MU (300 μg) filgrastimu v 0,5 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú ľadová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekcie. Pozri časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Grastofil“.

Ako Grastofil vyzerá a obsah balenia

Grastofil je číry bezfarebný injekčný alebo infúzny roztok. Dodáva sa v naplnenej injekčnej striekačke, na tele injekčnej striekačky je ciachovanie od 0,1 ml do 1 ml s vytlačenými znakmi 1/40 s injekčnou ihlou. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Grastofil je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 a 5 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Lietuva
STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

България
STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

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

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

Magyarország
STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Danmark
STADA Nordic ApS

Malta
PharmaMt Ltd.

Tlf:+45/44.85.99.99

Telephone +356/21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Eesti

STADA Arzneimittel AG
[Tel:+49/6101.603.0](tel:+49/6101.603.0)

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Slovenija

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

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi

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

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v: MM/YYYY

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Na zlepšenie sledovateľnosti biologického lieku sa má jasne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Ak je to potrebné, Grastofil sa môže zriediť v 5 % roztoku glukózy. Zriedenie na výslednú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácie nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má k výslednej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do výsledného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20 %).

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy je Grastofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Grastofil 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke filgrastim

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Grastofil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Grastofil
3. Ako používať Grastofil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Grastofil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Grastofil a na čo sa používa

Čo je Grastofil

Grastofil obsahuje liečivo filgrastim. Grastofil je rastový faktor bielych krviniek (faktor stimulujúci kolónie granulocytov) a patrí do skupiny liekov nazývaných cytokíny. Rastové faktory sú bielkoviny, ktoré sa prirodzene tvoria v tele, možno ich však vyrábať aj biotechnologicky na použitie ako liek. Grastofil pôsobí tak, že stimuluje kostnú dreň, aby tvorila viacej bielych krviniek.

K poklesu počtu bielych krviniek (neutropénia) môže dôjsť z viacerých dôvodov a môže viesť k zníženiu schopnosti tela bojovať s infekciou. Filgrastim stimuluje kostnú dreň (tkanivo, v ktorom sa tvoria nové krvinky) na produkovanie väčšieho počtu bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám.

Na čo sa Grastofil používa

Lekár vám predpísal Grastofil, ktorý sa používa na liečbu neutropénie, stavu, pri ktorom telo tvorí príliš málo neutrofilov. Neutropénia môže byť dlhodobým stavom, pri ktorom vaše telo netvorí dostatočné množstvo neutrofilov, alebo môže byť spôsobená liekmi používanými na liečbu rakoviny. V niektorých prípadoch môže vaše telo tvoriť dostatočné množstvo neutrofilov, no ako súčasť liečby rakoviny si môže lekár želať zvýšiť počet určitých krviniek (buniek CD34) a odoberať ich. Bunky sa odoberajú procesom nazývaným aferéza. odobrané bunky sa vám vrátia späť potom, ako dostanete veľmi vysoké dávky liečby rakoviny, aby sa počty vašich krviniek rýchlejšie vrátili späť na normálnu hodnotu. Lekár vám povie, prečo sa liečite Grastofilom.

Grastofil sa môže používať:

- na zvýšenie počtu bielych krviniek po liečbe chemoterapiou, aby sa pomohlo zabrániť vzniku infekcií;
- na zvýšenie počtu bielych krviniek po transplantácii kostnej drene, aby sa pomohlo zabrániť vzniku infekcií;

- na zvýšenie počtu bielych krviniek, ak máte závažnú chronickú neutropéniu, aby sa pomohlo zabrániť vzniku infekcií;
- u pacientov s pokročilou infekciou HIV, čo pomôže znížiť riziko vzniku infekcií;
- pred vysokými dávkami chemoterapie, aby kostná dreň vytvorila viac kmeňových buniek, ktoré možno odobrať a podať vám späť po skončení liečby. Tieto bunky možno získať od vás alebo od darcu. Kmeňové bunky sa potom vrátia do kostnej drene a budú tvoriť krvinky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Grastofil

Nepoužívajte Grastofil

- ak ste alergický na filgrastim alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Grastofil, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Pred začatím liečby povedzte svojmu lekárovi, **ak máte:**

- osteoporózu (ochorenie kostí),
- kosáčikovitú anémiu, pretože filgrastim môže spôsobiť krízu kosáčikovitej anémie.

Počas liečby Grastofilom povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak:

- máte náhle prejavy alergie, ako je vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela, dýchavičnosť, pískanie pri dýchaní alebo problémy s dýchaním, pretože môže ísť o prejavy závažnej alergickej reakcie (precitlivenosť),
- máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohnedá, alebo si všimnete, že močíte menej ako zvyčajne (glomerulonefritída),
- pociťujete bolesť v ľavej hornej časti brucha (abdominálna bolesť), bolesť na ľavej strane pod hrudným košom alebo v hornej časti ľavého ramena (môžu to byť príznaky zväčšenej sleziny (splenomegálie) alebo možného natrhnutia sleziny),
- spozorujete neobvyklé krvácanie alebo modriny (môžu to byť príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopenie) so zníženou schopnosťou zrážania krvi),

V prípade pacientov s rakovinou a zdravých darcov bol v zriedkavých prípadoch zaznamenaný zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela). Medzi príznaky patrí horúčka, bolesť brucha, celkový pocit choroby, bolesť chrbta a zvýšená hladina ukazovateľov zápalu. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Strata odpovede na filgrastim

Ak u vás dôjde k strate odpovede alebo neschopnosti udržať odpoveď na liečbu filgrastimom, váš lekár preskúma dôvody, prečo k tomu došlo vrátane toho, či sa vytvorili protilátky, ktoré neutralizujú účinok filgrastimu.

Váš lekár vás možno bude chcieť dôkladne sledovať; pozri časť 4 písomnej informácie pre používateľa.

Ak ste pacient so závažnou chronickou neutropéniou, môžete mať riziko vzniku rakoviny krvi (leukémie, myelodysplastického syndrómu (MDS)). Porozprávajte sa so svojím lekárom o vašich rizikách vzniku rakoviny krvi a o tom, aké vyšetrenia je potrebné vykonať. Ak u vás dôjde k vzniku rakoviny krvi alebo je pravdepodobné, že k nemu dôjde, Grastofil nesmiete používať, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár.

Ak ste darcom kmeňových buniek, musíte byť vo veku od 16 do 60 rokov.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní iných liekov stimulujúcich biele krvinky

Grastofil je jedným zo skupiny liekov, ktoré stimulujú tvorbu bielych krviniek. Váš ošetrojúci lekár si musí vždy zaznamenať presný názov lieku, ktorý používate.

Iné lieky a Grastofil

Grastofil nebudete dostávať 24 hodín pred a 24 hodín po chemoterapii.

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Grastofil sa neskúmal u tehotných ani dojčiacich žien.

Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak:

- ste tehotná alebo dojčíte,
- myslíte si, že ste tehotná alebo
- plánujete otehotnieť.

Ak počas liečby Grastofilom otehotniete, oznámte to svojmu lekárovi.

Pokiaľ vám lekár neporadí inak, ak používate Grastofil, musíte prestať dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Grastofil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento liek môže spôsobiť závrat. Pred vedením vozidiel a obsluhovaním strojov sa odporúča počkať, aby ste zistili, ako sa po podaní Grastofilu budete cítiť.

Grastofil obsahuje sorbitol

Grastofil obsahuje 50 mg sorbitolu v každom ml. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše) dieťa má HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia, alebo má nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

Grastofil obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Grastofil naplnená injekčná striekačka obsahuje suchú prírodnú gumu

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže vyvolať alergickú reakciu.

3. Ako používať Grastofil

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka Grastofilu sa líši v závislosti od vášho ochorenia a vašej telesnej hmotnosti. Lekár vám povie, koľko Grastofilu máte používať.

Dávka

Grastofil a neutropénia (nízky počet určitého typu bielych krviniek) súvisiaca s chemoterapiou

Zvyčajná dávka je 0,5 milióna jednotiek (5 mikrogramov) na kilogram telesnej hmotnosti každý deň. Ak vážite napríklad 60 kilogramov, vaša denná dávka bude 30 miliónov jednotiek (300 mikrogramov). Vaša liečba Grastofilom bude zvyčajne trvať asi 14 dní. Pri niektorých typoch ochorení môže byť však nutná dlhšia liečba trvajúca asi jeden mesiac.

Grastofil a transplantácia kostnej drene

Obvyklá začiatková dávka je 1 milión jednotiek (10 mikrogramov) na kilogram telesnej hmotnosti podávaná každý deň vo forme infúzie. Ak vážite napríklad 60 kilogramov, vaša denná dávka bude 60 miliónov jednotiek (600 mikrogramov). Za normálnych okolností dostanete svoju prvú dávku Grastofil najmenej 24 hodín po chemoterapii a najmenej 24 hodín po podstúpení transplantácie kostnej drene. Váš lekár vám potom môže vykonať krvné testy, aby zistil, ako dobre účinkuje liečba a ako dlho má trvať.

Grastofil a závažná chronická neutropénia (nízky počet určitého typu bielych krviniek)

Obvyklá začiatková dávka je medzi 0,5 miliónom jednotiek (5 mikrogramov) a 1,2 miliónom jednotiek (12 mikrogramov) na kilogram telesnej hmotnosti každý deň v jednorazovej dávke alebo v rozdelených dávkach. Váš lekár vám potom môže vykonať krvné testy, aby zistil, ako dobre účinkuje liečba Grastofilom, a aby vám mohol určiť najvhodnejšiu dávku. Na zníženie neutropénie je potrebná dlhodobá liečba Grastofilom.

Grastofil a neutropénia (nízky počet určitého typu bielych krviniek) u pacientov s infekciou HIV

Zvyčajná začiatková dávka je medzi 0,1 miliónom jednotiek (1 mikrogram) a 0,4 miliónmi jednotiek (4 mikrogramy) na kilogram telesnej hmotnosti každý deň. Váš lekár vám môže vykonávať pravidelné krvné testy, aby zistil, ako dobre účinkuje liečba Grastofilom. Keď sa počet bielych krviniek vo vašej krvi vráti na normálne hodnoty, bude možné znížiť frekvenciu podávania lieku na menej ako raz denne. Na udržanie normálneho počtu bielych krviniek vo vašej krvi môže byť nutná dlhodobá liečba Grastofilom.

Grastofil a transplantácia kmeňových buniek z periférnej krvi (kmeňové bunky odobraté z krvi na použitie pri transplantácii kostnej drene)

Ak darujete kmeňové bunky pre seba, zvyčajná dávka je medzi 0,5 miliónom jednotiek (5 mikrogramov) a 1 miliónom jednotiek (10 mikrogramov) na kilogram telesnej hmotnosti každý deň. Liečba Grastofilom bude trvať až 2 týždne. Váš lekár bude sledovať vašu krv, aby určil najvhodnejší čas na odber kmeňových buniek.

Ak ste darcom kmeňových buniek pre nejakú inú osobu, zvyčajná dávka je 1 milión jednotiek (10 mikrogramov) na kilogram telesnej hmotnosti každý deň. Liečba Grastofilom bude trvať 4 až 5 dní. Váš lekár vám bude pravidelne vykonávať krvné testy, aby určil najvhodnejší čas na odber kmeňových buniek.

Ako sa Grastofil podáva

Grastofil sa zvyčajne podáva vo forme dennej injekcie do tkaniva tesne pod kožu (takzvaná subkutánna injekcia). Môže sa podávať aj ako denná pomalá injekcia do žily (takzvaná intravenózna infúzia).

Ak dostávate tento liek vo forme subkutánnej injekcie, lekár vám môže odporučiť, aby ste sa naučili si injekcie podávať sami. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám dajú pokyny, ako to urobiť (pozrite si nižšie informácie o pokynoch podávania injekcie Grastofilu). Nepokúšajte sa podať si tento liek bez

tohto školenia. Niektoré z informácií, ktoré potrebujete, sú uvedené na konci tejto písomnej informácie, správna liečba vášho ochorenia si však vyžaduje dôkladnú a neustálu spoluprácu s vaším lekárom.

Ako dlho budem používať Grastofil?

Grastofil budete musieť používať dovtedy, kým nebudete mať normálny počet bielych krviniek. Počet bielych krviniek vo vašom tele sa bude sledovať prostredníctvom pravidelných krvných testov. Váš lekár vám povie, ako dlho budete musieť používať Grastofil.

Použitie u detí a dospelých

Grastofil sa používa na liečbu u detí a dospelých, ktoré sa liečia chemoterapiou alebo ktoré majú závažne nízky počet bielych krviniek (neutropénia). Dávkovanie u detí a dospelých liečených chemoterapiou je rovnaké ako u dospelých.

Pokyny na podávanie injekcie Grastofilu

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si máte sami podať injekciu Grastofilu.

Dôležité: nepokúšajte sa podať si sám injekciu predtým ako dostanete školenie od vášho lekára alebo zdravotnej sestry.

Grastofil sa podáva injekčne do tkaniva tesne pod kožou. To sa nazýva podkožná injekcia.

Potrebné vybavenie

Na samopodanie podkožnej injekcie budete potrebovať:

- novú naplnenú injekčnú striekačku Grastofilu,
- tampóny namočené v alkohole alebo niečo podobné.

Čo mám urobiť pred samopodaním podkožnej injekcie Grastofilu?

1. Injekčnú striekačku vyberte z chladničky. Injekčnú striekačku nechajte približne 30 minút pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C) alebo jemne podržte naplnenú injekčnú striekačku na niekoľko minút v ruke. To umožní pohodlnejšie podanie injekcie. Nezohrievajte Grastofil žiadnym iným spôsobom (nezohrievajte ho napríklad v mikrovlnnej rúre ani v teplej vode).
2. Naplnenú injekčnú striekačku nepretrepávajte.
3. Neodstraňujte kryt ihly, kým nebudete pripravený na podanie injekcie.
4. Dôkladne si umyte ruky.
5. Nájdite si pohodlný, dobre osvetlený, čistý povrch a umiestnite všetky potrebné pomôcky na dosah.

Ako pripravím Grastofil na injekčné podanie?

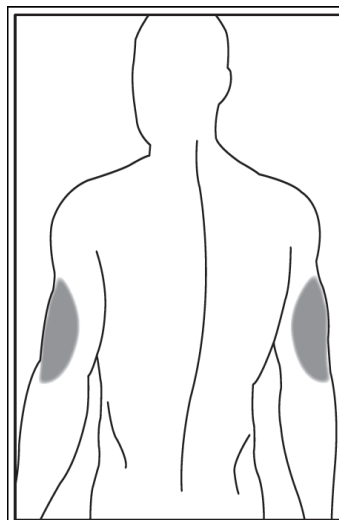
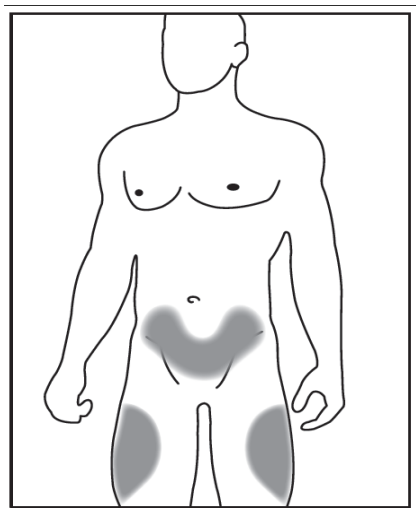
Pred injekčným podaním Grastofilu musíte postupovať nasledovne:

1. Opatrne snímte kryt z ihly bez krúženia, aby sa zabránilo ohnutiu ihly.
2. Nedotýkajte sa ihly ani nestláčajte piest.
3. V naplnenej injekčnej striekačke môžete spozorovať malé vzduchové bublinky. Tieto vzduchové bublinky netreba pred podaním injekcie odstrániť. Podanie roztoku so vzduchovými bublinkami je neškodné.
4. Injekčná striekačka s Grastofilom má na tele striekačky stupnicu. Injekčnú striekačku s ihlou držte hrotom nahor. Pomaly zatlačte piest po číslo (uvedené v ml), ktoré zodpovedá dávke Grastofilu, ktorú vám predpísal lekár.
5. Teraz je naplnená injekčná striekačka pripravená na použitie.

Kam si mám podať injekciu?

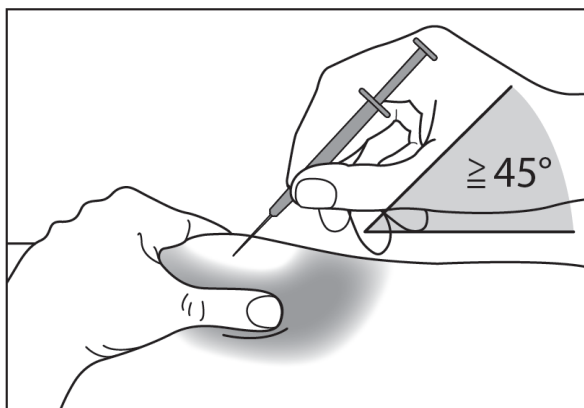
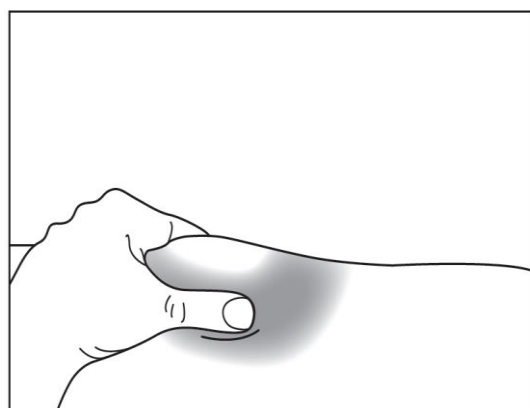
Najlepšími miestami na podanie injekcie sú horné časti stehien a brucho. Ak vám podáva injekciu niekto iný, môže vám ju podať aj do zadnej časti ramien.

Ak spozorujete, že miesto podania injekcie je sčervenené alebo poranené, môžete ho zmeniť.



Ako si mám podať injekciu?

1. Vydezinfikujte si kožu pomocou tampónu namočeného v alkohole a zovrite kožu (bez toho, aby ste ju stláčali) medzi palec a ukazovák.
2. Vpichnete ihlu úplne do kože, ako vám to ukázala vaša zdravotná sestra alebo lekár.
3. Zľahka potiahnite piest, aby ste skontrolovali, či ste neprepichli krvnú cievu. Ak uvidíte krv v injekčnej striekačke, vyťahnite ihlu z miesta podania a znova ju vpichnete na iné miesto.
4. Kožu držte stále zovretú a pomaly a s konštantným tlakom stláčajte piest, až kým sa injekčná striekačka nevyprázdni.
5. Vyťahnite ihlu a uvoľnite kožu. Nenasadzujte kryt ihly späť na použité ihly, pretože sa môžete nečakane pichnúť.
6. Ak spozorujete kvapku krvi, môžete ju jemne odsasť vatovým tampónom alebo vreckovkou. Miesto podania injekcie nemasírujte. V prípade potreby môžete prekryť miesto podania injekcie náplasťou.
7. Každú injekčnú striekačku použite len na jedno podanie injekcie. Nepoužívajte Grastofil, ktorý zostane v injekčnej striekačke.



Nezabudnite: ak máte akékoľvek problémy, bez obáv požiadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru o pomoc alebo radu.

Ak použijete viac Grastofilu, ako máte

Ak použijete viac Grastofilu, ako máte, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik, len čo je to možné.

Ak zabudnete použiť Grastofil

Ak vynecháte niektorú injekciu, čo najskôr sa skontaktujte so svojim lekárom.

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú injekciu. Obráťte sa na svojho lekára, aby ste sa dohodli, kedy by ste si mali aplikovať ďalšiu dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby **povedzte ihneď svojmu lekárovi** ak:

- máte alergickú reakciu vrátane slabosti, poklesu krvného tlaku, sťaženého dýchania, opuchu tváre (anafylaxia), kožnej vyrážky, svrbivej vyrážky (žihľavka), opuchu tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla (angioedém) a dýchavičnosti (dyspnoe).
- máte kašeľ, horúčku a sťažené dýchanie (dyspnoe), pretože to môže byť prejav syndrómu akútnej respiračnej tiesne (skratka ARDS, z anglického acute respiratory distress syndrome).
- u vás dôjde k poškodeniu obličiek (glomerulonefritíde). Poškodenie obličiek sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali filgrastim. Ak máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohned, alebo si všimnete, že močíte menej ako zvyčajne, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- máte ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledovných vedľajších účinkov:
 - opuch alebo zdurenie, ktoré môžu súvisieť s menej častým močením, dýchacie ťažkosti, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú v rýchлом tempe.
Môžu to byť príznaky ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho úniku“, ktorý spôsobuje vytekanie krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje si bezodkladnú lekársku pomoc.
- máte kombináciu niektorých z nasledovných príznakov:
 - horúčka alebo triaška, pocit veľkého chladu, vysoký srdcový tep, zmätenosť alebo poruchu orientácie, dýchavičnosť, extrémna bolesť alebo neprijemné pocity a lepkavá alebo spotená koža.
Môžu to byť príznaky stavu nazývaného „sepsa“ (tiež nazývaného „otrava krvi“), čo je závažná infekcia so zápalovou reakciou celého tela, ktorá môže ohrozovať život a vyžaduje si okamžitú lekársku pomoc.
- máte bolesť v ľavej hornej časti brucha (ab dominálna bolesť), bolesť na ľavej strane pod hrudným košom alebo bolesť v hornej časti ramena, pretože to môže naznačovať problém so slezinou (zväčšená slezina (splenomegália) alebo natrhnutie sleziny).
- sa liečite na závažnú chronickú neutropéniu a máte krv v moči (hematúria). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok alebo ak máte v moči bielkoviny (proteinúria), lekár vám môže pravidelne vyšetrovať moč.

Častým vedľajším účinkom používania Grastofilu je bolesť svalov alebo kostí (muskuloskeletálna bolesť), ktorú možno utíšiť užívaním štandardných liekov na úľavu bolesti (analgetiká). U pacientov podstupujúcich transplantáciu kmeňových buniek alebo kostnej drene sa môže vyskytnúť reakcia štetu proti hostiteľovi (choroba graft versus host, GvHD) – toto je reakcia buniek darcu voči pacientovi,

ktorý dostal transplantát; prejavy a príznaky zahŕňajú vyrážky na dlaniach rúk alebo chodidlách nôh a vredy a ranky v ústach, črevách, pečeni, pokožke alebo očiach, pľúcach, pošve a kĺboch.

U zdravých darcov kmeňových buniek možno pozorovať zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza) a pokles počtu trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia) a váš lekár to bude sledovať.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pokles krvných doštičiek (trombocytov), čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia)
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- bolesť hlavy
- hnačka
- vracanie
- nevoľnosť
- neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- únava (vyčerpanosť)
- bolestivosť a opuch slizníc tráviaceho traktu od úst po konečník (zápal slizníc)
- horúčka (pyrexia)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zápal pľúc (bronchitída)
- infekcia horných dýchacích ciest
- infekcia močových ciest
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom (nespavosť)
- závrat
- zníženie citlivosti na dotyk, najmä v koži (hypoestézia)
- trpnutie alebo strata citlivosti rúk alebo chodidiel (parestézia)
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- kašeľ
- vykašliavanie krvi (hemoptýza)
- bolesť v ústach a hrdle (orofaryngálna bolesť)
- krvácanie z nosa (epistaxa)
- zápcha
- bolesť v ústach
- zväčšenie pečene (hepatomegália)
- vyrážka
- sčervenanie kože (erytém)
- svalové kŕče
- bolesť pri močení (dyzúria)
- bolesť na hrudi
- bolesť
- celková slabosť (asténia)
- celkový pocit choroby (malátnosť)
- opuch rúk a nôh (periférny edém)
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi
- zmeny chemického zloženia krvi
- reakcia na transfúziu

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zvýšenie počtu bielych krviniek (leukocytóza)
- alergická reakcia (precitlivenosť)
- odmietnutie transplantovanej kostnej drene (reakcia štepu proti hostiteľovi)

- vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, ktoré môžu spôsobiť ochorenie nazývané dna (hyperurikémia) (zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi)
- poškodenie pečene spôsobené upchatím malých žíl v pečeni (veno-okluzívne ochorenie)
- pľúca nefungujúce tak, ako majú, čo spôsobuje dýchavičnosť (respiračné zlyhanie)
- opuch a/alebo tekutina v pľúcach (pľúcny edém)
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc)
- nezvyčajný nález na röntgenovej snímke pľúc (pľúcna infiltrácia)
- krvácanie z pľúc (pľúcne krvácanie)
- nedostatočná absorpcia kyslíka v pľúcach (hypoxia)
- hrboľatá kožná vyrážka (makulopapulárna vyrážka)
- ochorenie spôsobujúce rednutie kostí, čo ich oslabuje, zvyšuje ich krehkosť a pravdepodobnosť zlomenia (osteoporóza)
- reakcia v mieste podania injekcie

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- silná bolesť v kostiach, na hrudi, črevách alebo kĺboch (kosáčikovitá anémia s krízou)
- náhla alergická reakcia ohrozujúca život (anafylaktická reakcia)
- bolesť a opuch kĺbov podobný dne (pseudodna)
- zmena spôsobu, akým telo reguluje množstvo tekutiny v tele, ktorá môže spôsobiť opuch (poruchy objemu telesnej tekutiny)
- zápal krvných ciev v koži (dermálna vaskulitída)
- modrofialovo sfarbené, vystúpené, bolestivé rany na končatinách a niekedy aj na tvári a krku spojené s horúčkou (Sweetsov syndróm)
- zhoršenie reumatoidnej artritídy
- neobvyklá zmena moču
- znížená hustota kostí
- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), pozri časť 2.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Grastofil

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na naplnenej injekčnej striekačke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v škatulke na ochranu pred svetlom.

Na jedno obdobie možno Grastofil vybrať z chladničky a nechať ho pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) do 15 dní, čím sa ukončí označený dátum expirácie. Keď je už Grastofil vonku pri izbovej teplote, nemá sa vkladat' späť do chladničky. Žiadne injekčné striekačky Grastofilu, ktoré boli vonku z chladničky dlhšie než 15 dní, sa nemajú použiť, ale majú sa vrátiť do lekárne.

Nepoužívajte Grastofil ak si všimnete, že je roztok zakalený alebo je sfarbený alebo ak obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Grastofil

- Liečivo je filgrastim. Každý ml roztoku obsahuje 60 miliónov jednotiek (MU) (čo zodpovedá 600 mikrogramom [μg] filgrastimu). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 MU (480 μg) filgrastimu v 0,5 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú ľadová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekcie. Pozri časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Grastofil“.

Ako Grastofil vyzerá a obsah balenia

Grastofil je číry bezfarebný injekčný alebo infúzny roztok. Dodáva sa v naplnenej injekčnej striekačke, na tele injekčnej striekačky je ciachovanie od 0,1 ml do 1 ml s vytlačenými znakmi 1/40 s injekčnou ihlou. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Grastofil je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 a 5 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Lietuva
STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

България
STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

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

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

Magyarország
STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Danmark
STADA Nordic ApS

Malta
PharmaMt Ltd.

Tlf:+45/44.85.99.99

Telephone +356/21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Slovenija

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

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi

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

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v:MM/YYYY

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Na zlepšenie sledovateľnosti biologického lieku sa má jasne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Ak je to potrebné, Grastofil sa môže zriediť v 5 % roztoku glukózy. Zriedenie na výslednú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácie nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má k výslednej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do výsledného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20 %).

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy je Grastofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.