

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Grastofil 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 60 milijonov enot (M e.) (kar ustreza 600 mikrogramom [μg]) filgrastima.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 30 M e. (300 mikrogramov) filgrastima (600 mikrogramov/ml).

Filgrastim je rekombinantni metionilirani humani granulocitne kolonije spodbujajoči faktor pridobljen v *Escherichia coli* (BL21) s pomočjo rekombinantne DNA tehnologije.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola (E420) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Grastofil je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga, pri katerih obstaja povečano tveganje za dlje trajajočo hudo nevtropenijo.

Varnost in učinkovitost zdravila Grastofil sta podobni pri odraslih, otrocih in mladostnikih, ki dobivajo citotoksično kemoterapijo.

Zdravilo Grastofil je indicirano za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (PBPC - *peripheral blood progenitor cells*).

Pri otrocih in odraslih bolnikih s hudo prirojeno, ciklično ali idiopatsko nevtropenijo z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ in s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je indicirana dolgotrajna uporaba zdravila Grastofil za povečanje števila nevtrofilcev in zmanjšanje pogostnosti pojavljanja in trajanja z okužbami povezanih zapletov.

Zdravilo Grastofil je indicirano za zdravljenje trdovratne nevtropenije (ANC manjše ali enako $1,0 \times 10^9/l$) pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV z namenom zmanjšanja tveganja bakterijskih okužb, ko druge oblike zdravljenja nevtropenije niso primerne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Grastofil se lahko predpiše samo v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima izkušnje na področju zdravljenja s faktorji, ki spodbujajo rast granulocitnih kolonij (G-CSF - *granulocyte-colony stimulating factor*) in hematologije, in ki razpolaga z ustreznimi diagnostičnimi pripomočki. Postopek izplavljanja in afereze bi moral potekati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in v katerem lahko na ustrezen način spremljajo krvotvorne matične celice.

Uveljavljena citotoksična kemoterapija

Odmerjanje

Priporočeni odmerek Grastofila je 0,5 M e./kg/dan (5 mikrogramov/kg/dan). Bolnik mora prvi odmerek Grastofila prejeti vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. V randomiziranih kliničnih preskušanjih so uporabljali subkutani odmerek 230 mikrogramov/m²/dan (4,0 do 8,4 mikrogramov/kg/dan).

Dnevno odmerjanje Grastofila se mora nadaljevati, dokler ne mine obdobje pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev in se njihovo število normalizira. Po uveljavljeni kemoterapiji za trdne tumorje, limfome in pri limfoidni levkemiji se pričakuje, da bo trajanje zdravljenja, če želimo doseči zahtevane kriterije, do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju akutne mieloične levkemije je trajanje zdravljenja lahko znatno daljše (tudi do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme odmerjanja citotoksične kemoterapije.

Pri bolnikih, ki prejema citotoksično kemoterapijo, se 1-2 dni po začetku zdravljenja z Grastofilom običajno pojavi začasno povečanje števila nevtrofilcev. Če želimo doseči dolgotrajni učinek zdravljenja, pa zdravljenja z Grastofilom ne smemo prekiniti, dokler ne mine obdobje pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev in se njihovo število normalizira. Prezgodnja prekinitve zdravljenja z Grastofilom, preden število nevtrofilcev pade na pričakovano najnižjo raven, ni priporočljiva.

Način uporabe

Grastofil se lahko daje dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, razredčene v 5-odstotni raztopini glukoze (glejte poglavje 6.6). V večini primerov ima prednost subkutana uporaba. Iz študije o dajanju enkratnega odmerka obstajajo dokazi, da lahko intravenski način dajanja zdravila skrajša trajanje učinka. Klinična pomembnost tega izsledka v zvezi z večkratnimi odmerki ni jasna. Izbira načina dajanja zdravila bi morala biti odvisna od posameznih kliničnih okoliščin.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek Grastofila je 1,0 M e./kg/dan (10 mikrogramov/kg/dan). Prvi odmerek Grastofila je treba dati vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji in vsaj 24 ur po infuziji kostnega mozga.

Ko obdobje najnižjega števila nevtrofilcev mine, je treba dnevni odmerek Grastofila prilagoditi glede na odziv nevtrofilcev kot sledi:

Absolutno število nevtrofilcev (ANC)	Prilagoditev odmerka Grastofila
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l v obdobju 3 zaporednih dni	Odmerek zmanjšajte na 0,5 M e./kg/dan (5 mikrogramov/kg/dan)
Nato, če ANC ostane > 1,0 x 10 ⁹ /l še v obdobju naslednjih 3 zaporednih dni	Prekinite zdravljenje z Grastofilom
Če se ANC med obdobjem zdravljenja zmanjša na < 1,0 x 10 ⁹ /l, je treba odmerek Grastofila ponovno povečevati v skladu z zgoraj navedenimi koraki	
ANC = absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count)	

Način uporabe

Grastofil se lahko daje v obliki 30-minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali v obliki stalne 24-urne subkutane infuzije. Grastofil je treba razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (PBPC) pri bolnikih, pri katerih se izvaja mielosupresivno ali mieloablacijsko zdravljenje, ki mu sledi avtologna presaditev PBPC

Odmerjanje

Če se Grastofil uporablja samostojno, je priporočeni odmerek za izplavljanje PBPC 1,0 M e./kg/dan (10 mikrogramov/kg/dan) 5-7 zaporednih dni. Časovni razpored levkaferoze: eno do dve levkaferoze 5. in 6. dan, kar pogosto zadošča. V drugih okoliščinah utegnejo biti potrebne dodatne levkaferoze. Z dajanjem Grastofila je treba nadaljevati do zadnje levkaferoze.

Priporočeni odmerek Grastofila za izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji je 0,5 M e./kg/dan (5 mikrogramov/kg/dan). Dajati ga je treba od prvega dne po zaključeni kemoterapiji in dokler ne mine obdobje pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev ter se njihovo število normalizira. Levkaferozo je treba narediti v obdobju, ko se absolutno število nevtrofilcev dvigne z ravni < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x 10⁹/l. Pri bolnikih, pri katerih se ni izvajala obsežna kemoterapija, pogosto zadošča ena levkaferoza. V drugih okoliščinah so priporočljive dodatne levkaferoze.

Način uporabe

Grastofil za izplavljanje PBPC, če se uporablja samostojno:

Grastofil se lahko daje v obliki stalne 24-urne subkutane infuzije ali subkutane injekcije. Grastofil je treba za infundiranje razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Grastofil za izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji:

Grastofil je treba dati s subkutano injekcijo.

Za izplavljanje PBPC pri zdravih darovalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Odmerjanje

Za izplavljanje matičnih celic v periferno kri pri zdravih darovalcih je treba Grastofil 4–5 zaporednih dni uporabljati v odmerku 1,0 M e./kg/dan (10 mikrogramov/kg/dan). Z levkaferozo je treba začeti 5. dan in jo, če je potrebno, nadaljevati do 6. dne, da se zbere 4 x 10⁶ celic CD34⁺/kg prejemnikove telesne mase.

Način uporabe

Grastofil je treba dati s subkutano injekcijo.

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Odmerjanje

Prirojena nevtropenija: priporočeni začetni odmerek je 1,2 M e./kg/dan (12 mikrogramov/kg/dan) v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Idiopatska ali ciklična nevtropenija: priporočeni začetni odmerek je 0,5 M e./kg/dan (5 mikrogramov/kg/dan) v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Prilagoditev odmerka: Grastofil je treba dajati vsak dan s subkutano injekcijo, dokler število nevtrofilcev ne preseže vrednosti $1,5 \times 10^9/l$ in ga je na tej ravni mogoče vzdrževati. Ko je ta odziv dosežen, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje te ravni. Za vzdrževanje ustreznega števila nevtrofilcev je potrebna dolgotrajna vsakodnevna uporaba zdravila. Po enem do dveh tednih zdravljenja je mogoče začetni odmerek podvojiti ali prepoloviti, odvisno od bolnikovega odziva. Nato je mogoče odmerek individualno prilagajati na vsak(a) 1-2 tedna, da se ohrani povprečno število nevtrofilcev med $1,5 \times 10^9/l$ in $10 \times 10^9/l$. Pri bolnikih s hudimi okužbami je treba premisliti o hitrejšem povečevanju odmerka. V kliničnih preskušanjih so pri 97 % bolnikov, ki so se odzivali, dosegli popoln odziv z odmerki $\leq 2,4$ M e./kg/dan (24 mikrogramov/kg/dan). Varnost dolgotrajne uporabe Grastofila v odmerkih več kot 2,4 M e./kg/dan (24 mikrogramov/kg/dan) pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo ni bila dokazana.

Način uporabe

Prirojena, idiopatska ali ciklična nevtropenija: Grastofil je treba dati s subkutano injekcijo.

Pri bolnikih, okuženih s HIV

Odmerjanje

Za odpravo nevtropenije

Priporočeni začetni odmerek Grastofila je 0,1 M e./kg/dan (1 mikrogram/kg/dan) s titriranjem do največ 0,4 M e./kg/dan (4 mikrogrami/kg/dan) dokler se ne doseže in ne vzdržuje normalno število nevtrofilcev ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V kliničnih študijah se je > 90 % bolnikov odzvalo na te odmerke in za odpravo nevtropenije so v povprečju potrebovali 2 dni.

Pri majhnem številu bolnikov (< 10 %) so bili za odpravo nevtropenije potrebni odmerki do 1,0 M e./kg/dan (10 mikrogramov/kg/dan).

Vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev

Ko je nevtropenija odpravljena, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev. Začetni odmerek je priporočljivo prilagoditi na 30 M e./dan (300 mikrogramov/dan) vsak drugi dan. Za vzdrževanje števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/l$ bi utegnile biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka glede na bolnikovo absolutno število nevtrofilcev. V kliničnih študijah so morali za vzdrževanje absolutnega števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/l$ uporabljati 30 M e./dan (300 mikrogramov/dan) v obdobju od enega do sedmih dni na teden; mediana pogostnosti dajanja je znašala 3 dni na teden. Za vzdrževanje ANC na ravni $> 2,0 \times 10^9/l$ bo morda potrebna dolgotrajna uporaba zdravila.

Način uporabe

Za odpravo nevtropenije ali vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev: Grastofil je treba dati s subkutano injekcijo.

Posebne populacije

Starejši bolniki

V klinične študije s filgrastimom je bilo vključeno majhno število starejših bolnikov, vendar posebne študije v tej skupini niso bile izvedene in zato ni na voljo posebnih priporočil za odmerjanje.

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Študije s filgrastimom pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno okvaro so pokazale, da ima zdravilo pri teh bolnikih podoben farmakokinetičen in farmakodinamičen profil kot pri običajnih posameznikih. Prilagajanje odmerka v tem primeru ni potrebno.

Pediatrična uporaba pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo in rakom

V kliničnih preskušanjih je bilo 65 % bolnikov, ki so se zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, mlajših od 18 let. Učinkovitost zdravljenja v tej starostni skupini, ki je vključevala večinoma bolnike s prirojeno nevtropenijo, je bila očitna. V profilih varnosti za pediatrične bolnike, zdravljene zaradi hude kronične nevtropenije, ni bilo razlik.

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih, otrocih in mladostnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni.

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike so enaki kot za odrasle osebe, ki prejemajo mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za vse indikacije

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s filgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki so se pojavile na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja. Pri bolnikih s klinično pomembno preobčutljivostjo je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prenehati. Filgrastima se ne sme dajati bolnikom s preobčutljivostjo na filgrastim ali pegfilgrastim v anamnezi.

Neželeni učinki na pljučih

Po dajanju G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljučih, zlasti o intersticijski pljučni bolezni. Bolniki, ki so v bližnji preteklosti imeli pljučne infiltrate ali pljučnico, so morda bolj ogroženi. Začetek pojavljanja pljučnih znakov, kot so na primer kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja ob hkratnih radioloških znakih pljučnih infiltratov in ob slabšanju delovanja pljuč, lahko pomeni začetek sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Z uporabo filgrastima je treba prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje.

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim in pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so dogodki glomerulonefritisa z zmanjšanjem odmerka ali prenehanjem uporabe filgrastima in pegfilgrastima izzveneli. Priporoča se spremljanje z analizo urina.

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

O sindromu povečane prepustnosti kapilar, ki je lahko v primeru zakasnjene zdravljenja tudi življenjsko ogrožajoč, so poročali po dajanju granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Zanj so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edem in hemokonzracija. Bolnike, ki razvijejo simptome sindroma povečane prepustnosti kapilar, je treba skrbno spremljati. Prejeti morajo standardno

simptomatsko zdravljenje, v okviru katerega je lahko potrebna tudi intenzivna nega (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Pri zdravih darovalcih in bolnikih so po uporabi filgrastima poročali o primerih splenomegalije in raztrganja vranice, ki so bili na splošno asimptomatski. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili usodni. Zato je treba natančno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na raztrganje vranice je treba pomisliti pri darovalcih in/ali bolnikih, ki navajajo bolečino v levem zgornjem delu trebuha ali na vrhu rame. Opazili so, da pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo zmanjšanje odmerka filgrastima upočasnijo ali ustavi napredovanje povečanja vranice, pri 3 % bolnikov pa je bila potrebna splenektomija.

Rast malignih celic

Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor lahko *in vitro* spodbuja rast mieloičnih celic; podobne učinke so *in vitro* opazili tudi pri nekaterih nemieloičnih celicah.

Mielodisplastični sindrom ali kronična mieloična levkemija

Varnost in učinkovitost filgrastima pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali kronično mielogeno levkemijo nista bili dokazani. Filgrastim pri teh boleznih ni indiciran. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloične levkemije od akutne mieloične levkemije.

Akutna mieloična levkemija

Glede na to, da je podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s sekundarno akutno mieloično levkemijo malo, je treba filgrastim uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z na novo nastalo akutno mieloično levkemijo, ki so mlajši od 55 let in imajo dobro citogenetiko [t(8; 21), t(15; 17) in inv (16)], nista bili dokazani.

Trombocitopenija

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o trombocitopeniji. Zato je treba natančno spremljati število trombocitov, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, pri katerih se razvije trombocitopenija (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$), je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali zmanjšanju odmerka filgrastima.

Levkocitoza

Pri manj kot 5 % bolnikov z rakom, ki so prejeli filgrastim v odmerku, večjem od 0,3 M e./kg/dan (3 mikrograme/kg/dan), so opazili število belih krvnih celic, $100 \times 10^9/l$ ali več. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Zaradi možnih tveganj, povezanih s hudo levkocitozo, je treba med zdravljenjem s filgrastimom redno meriti število belih krvnih celic. Če število belih krvnih celic po pričakovanem padcu nato preseže vrednost $50 \times 10^9/l$, je treba z zdravljenjem s filgrastimom takoj prenehati. Pri dajanju za izplavljanje PBPC, je treba z zdravljenjem s filgrastimom prenehati ali zmanjšati odmerek, če število levkocitov preseže vrednost $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost nastanka imunogenosti. Stopnje nastanka protiteles proti filgrastimu so na splošno nizke. Vezavna protitelesa sicer nastajajo, kot je pričakovano pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih do zdaj še niso povezali z nevtralizacijsko aktivnostjo.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF. Glejte tudi poglavje 4.8.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, povezani s sočasnimi boleznimi

Posebni previdnostni ukrepi pri srpastocelični zasnovi in srpastocelični anemiji

Med uporabo filgrastima so pri bolnikih s srpastocelično zasnovo ali srpastocelično anemijo poročali o srpastoceličnih krizah, ki so bile v nekaterih primerih usodne. Zdravniki morajo biti previdni pri predpisovanju filgrastima bolnikom s srpastocelično zasnovo ali srpastocelično anemijo.

Osteoporoza

Pri bolnikih z osnovno osteoporotično boleznijo kosti, ki filgrastim neprekinjeno prejemajo več kot 6 mesecev, je lahko potrebno spremljanje gostote kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Filgrastima se ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije zunaj uveljavljenih shem odmerjanja.

Tveganja, povezana z velikimi odmerki kemoterapije

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo velike odmerke kemoterapije, ker ni bilo dokazano, da bi se glede tumorja izboljšal izid zdravljenja in povečevanje odmerka kemoterapevtikov ima lahko za posledico povečanje škodljivih učinkov, vključno z učinki na srce, pljuča, živčevje in kožo (glejte informacije za predpisovanje posameznih kemoterapevtikov, ki so bili uporabljeni).

Učinek kemoterapije na eritrocite in trombocite

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, ki se pojavita zaradi mielosupresivne kemoterapije. Zaradi možnosti prejemanja večjih odmerkov kemoterapije (npr. polnih odmerkov po predpisani shemi), je morda pri bolniku tveganje zaradi trombocitopenije in anemije večje. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna, kadar je predpisan en sam kemoterapevtik ali več kemoterapevtikov, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Ugotovljeno je bilo, da uporaba PBPC, izplavljenih s filgrastimom, zmanjša izrazitost in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablatijski kemoterapiji.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Učinki filgrastima pri bolnikih z znatno zmanjšanim številom matičnih celic mieloične vrste niso bili raziskani. Filgrastim deluje predvsem na predhodnike nevtrofilcev in učinkuje tako, da poveča število nevtrofilcev. Zato je lahko odziv nevtrofilcev manjši pri bolnikih, ki imajo zmanjšano število predhodnikov nevtrofilcev (npr. pri bolnikih, zdravljenih z obsežno radioterapijo ali kemoterapijo, ali pri bolnikih s tumorsko infiltracijo kostnega mozga).

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki kemoterapije, ki ji je sledila presaditev, poročali o žilnih boleznih, vključno z vensko-okluzivno boleznijo in motnjami ravnovesja tekočin.

Poročali so o reakcijah presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*) in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejemali po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Povečana krvotvorna aktivnost kostnega mozga kot odziv na zdravljenje z rastnim faktorjem je povezana s prehodnimi nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri razlagi rezultatov slikanja kosti.

Posebni varnostni ukrepi za bolnike, pri katerih se izplavljajo PBPC

Izplavljanje

Prospektivno randomiziranih primerjav dveh priporočenih metod izplavljanja pri isti populaciji bolnikov ni (samo filgrastim ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo). Delež odstopanja

med posameznimi bolniki in med laboratorijskimi testi za celice CD34⁺ pomeni, da je neposredna primerjava med različnimi študijami težavna. Zato je težko priporočiti optimalno metodo. Izbira metode izplavljanja je odvisna od splošnih ciljev zdravljenja pri posameznem bolniku.

Predhodna izpostavljenost citotoksičnim zdravilom

Pri bolnikih, ki so prejeli zelo obsežno predhodno mielosupresivno zdravljenje, se lahko zgodi, da izplavljanje PBPC ne zadošča za doseganje priporočenega najmanjšega deleža celic ($2,0 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg) ali za pospešitev obnove trombocitov na enako raven.

Nekatera citotoksična zdravila so posebno toksična za krvotvorne matične celice in lahko neugodno vplivajo na izplavljanje matičnih celic v periferno kri. Dalj časa trajajoče dajanje zdravil, kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin pred samim poskusom izplavljanja matičnih celic lahko povzroči zmanjšanje števila izplavljenih matičnih celic. Vendar se je izkazalo, da dajanje melfalana, karboplatina ali karmustina (BCNU) skupaj s filgrastimom ugodno učinkuje na izplavljanje matičnih celic. Če je predvidena presaditev krvotvornih matičnih celic iz periferne krvi, je postopek izplavljanja matičnih celic priporočljivo načrtovati v zgodnjem obdobju bolnikovega zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti številu matičnih celic, izplavljenih pri takšnih bolnikih pred zdravljenjem s kemoterapijo v velikih odmerkih. Če deleži celic po zgoraj navedenih merilih niso zadostni, je treba razmisliti o drugih oblikah zdravljenja, ki ne zahtevajo predhodne podpore matičnih celic.

Ocena deležev matičnih celic

Pri ocenjevanju števila matičnih celic, dobljenih pri bolnikih, ki prejema filgrastim, je treba posebno pozornost nameniti načinu kvantifikacije. Rezultati meritev števila celic CD34⁺ s pretočno citometrijo se razlikujejo glede na dejansko uporabljeno metodologijo, zato je treba priporočila o številu, ki temeljijo na študijah v drugih laboratorijih, razlagati previdno.

Statistična analiza odnosa med številom ponovno infundiranih celic CD34⁺ in hitrostjo obnove trombocitov po kemoterapiji v velikih odmerkih kaže na zapleteno, a stalno medsebojno povezavo.

Najmanjši priporočeni delež $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg temelji na objavljenih podatkih, po katerih je to število zadostovalo za hematološko obnovo. Zdi se, da deleži, večji od tega najmanjšega deleža, korelirajo s hitrejšo obnovo, manjši deleži pa s počasnejšo obnovo.

Posebni previdnostni ukrepi pri zdravih darovalcih pred alogensko presaditvijo v periferno kri izplavljenih matičnih celic

Izplavljanje matičnih celic v periferno kri zdravim darovalcem ne prinaša neposrednih kliničnih koristi, zato je namenjeno le alogenski presaditvi matičnih celic.

Izplavljanje matičnih celic v periferno kri je primerno le pri darovalcih, ki izpolnjujejo običajna klinična in laboratorijska merila za darovanje matičnih celic. Posebno pozornost je treba nameniti hematološkim vrednostim in infekcijskim obolenjem.

Varnost in učinkovitost filgrastima pri zdravih darovalcih, mlajših od 16 ali starejših od 60 let, nista bili ocenjeni.

Prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$) so po dajanju filgrastima in levkaferezi ugotovili pri 35 % preučevanih oseb. Med temi so v dveh primerih poročali o številu trombocitov $< 50 \times 10^9/l$, kar so pripisovali postopku levkafereze.

Če je potrebna več kot ena levkafereza, je treba posebno pozornost nameniti darovalcem, pri katerih število trombocitov pred levkaferezo znaša $< 100 \times 10^9/l$; običajno se afereze ne sme narediti, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/l$.

Levkafereze se ne sme narediti pri darovalcih, ki se zdravijo z antikoagulansi, ali imajo znane motnje v hemostazi.

Darovalce, ki za izplavljanje PBPC dobivajo G-CSF, je treba spremljati, dokler se jim hematološke vrednosti ne normalizirajo.

Pri zdravih darovalcih, ki so prejeli G-CSF, so opazili prehodne citogenetske spremembe. Pomen teh sprememb ni znan. Tveganja za napredovanje mieloidnega rakastega klona ne moremo izključiti. Priporoča se, da center za odvzem krvi sistematično beleži in spremlja darovalce matičnih celic vsaj še deset let ter darovalcem tako zagotovi dolgoročno varnost.

Posebni ukrepi za prejemnike alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom

Trenutni podatki kažejo, da so lahko imunološka medsebojna delovanja med presajenimi alogenskimi PBPC in prejemnikom v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga povezane z večjim tveganjem za akutno in kronično reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD).

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Filgrastima se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo prirojeno nevtropenijo, pri katerih se razvije levkemija ali pri katerih obstajajo dokazi levkemičnega razvoja.

Število krvnih celic

Pojavijo se še druge spremembe, vključno z anemijo in prehodnimi povečanji števila mieloičnih matičnih celic, zato je treba število celic natančno spremljati.

Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom

Posebna pozornost je potrebna pri diagnosticiranju hudih kroničnih nevtropenij, da bi jih lahko razlikovali od drugih motenj hematopoeze, kot na primer aplastične anemije, mielodisplazije in mieloične levkemije. Pred zdravljenjem je treba pregledati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, ter oceniti morfologijo kostnega mozga in kariotip.

V kliničnem preskušanju bolnikov s hudo kronično nevtropenijo, ki so dobivali filgrastim, so poročali o mielodisplastičnih sindromih (MDS) ali levkemiji, ki pa niso bili pogosti (pri približno 3 %). Ugotovili so jih samo pri bolnikih s prirojeno nevtropenijo. Mielodisplastični sindromi in levkemija so običajni zapleti pri tem obolenju, njihova povezanost z uporabo filgrastima pa je negotova. V podskupini približno 12 % bolnikov, ki so imeli na začetku normalen citogenetski izvid, so pozneje med rednimi ponovnimi pregledi ugotovili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Trenutno ni jasno, ali dolgotrajno zdravljenje bolnikov s hudo kronično nevtropenijo poveča bolnikovo nagnjenost k pojavu citogenetskih nenormalnosti, mielodisplastičnega sindroma ali levkemične preobrazbe. Priporočljivo je izvajati morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga v rednih časovnih presledkih (približno na vsakih 12 mesecev).

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Izključiti je treba vzroke prehodne nevtropenije, npr. virusne okužbe.

Pogosta je bila hematurija in pri majhnem številu bolnikov se je pojavila proteinurija. Za spremljanje tega pojava je treba redno izvajati preiskave urina.

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih in bolnikih z avtoimunsko nevtropenijo nista bili dokazani.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, okuženih s HIV

Število krvnih celic

ANC je treba skrbno spremljati, zlasti v obdobju prvih nekaj tednov zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko na začetni odmerek filgrastima odzovejo zelo hitro in z znatnim povečanjem števila nevtrofilcev. Prva 2 do 3 dni zdravljenja je priporočljivo ANC določati vsak dan. Pozneje pa je priporočljivo ANC določati vsaj dvakrat na teden prva dva tedna, nato pa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna med vzdrževalnim zdravljenjem. Med intermitentno uporabo

filgrastima v odmerku 30 M e./dan (300 mikrogramov/dan) lahko sčasoma pride do velikih nihanj ANC. Vzorec krvi za določitev ANC, ko je ta vrednost najnižja, je priporočljivo vzeti tik pred vsakim predvidenim dajanjem filgrastima.

Tveganje, povezano s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, povzročenih z mielosupresivnimi zdravili. Ker lahko bolnik ob zdravljenju s filgrastimom prejme večje odmerke ali večje število takšnih zdravil, je bolnik lahko izpostavljen večjemu tveganju za razvoj trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje krvne slike (glejte zgoraj).

Okužbe in maligna obolenja, ki povzročajo mielosupresijo

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunističnimi okužbami, npr. kompleksom *Mycobacterium avium* ali malignimi obolenji, kot je limfom. Pri bolnikih z znano infiltracijo okužbe ali malignim obolenjem kostnega mozga je treba poleg filgrastima za zdravljenje nevtropenije ustrezno zdraviti tudi osnovno bolezen. Učinki filgrastima na nevtropenijo, ki je posledica infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignega obolenja, niso dobro raziskani.

Vsi bolniki

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pokrov igle napolnjene injekcijske brizge lahko vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost in učinkovitost filgrastima, uporabljenega na isti dan, kot je bila uporabljena mielosupresivna citotoksična kemoterapija, nista bili dokončno potrjeni. Zaradi občutljivosti hitro delečih se mieloičnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo filgrastima ni priporočljivo uporabljati v obdobju od 24 ur pred do 24 ur po kemoterapiji. Preliminarni podatki, dobljeni pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili s filgrastimom in 5-fluorouracilom, kažejo, da se stopnja izraženosti nevtropenije lahko še poveča.

Možnih medsebojnih delovanj z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih študijah še niso raziskovali.

Litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, zato lahko okrepi učinek filgrastima. Čeprav tega medsebojnega delovanja formalno niso raziskovali, pa ni nobenih dokazov za to, da je tako medsebojno delovanje škodljivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi filgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Pri kuncih so opazili večjo pogostnost izgube zarodkov pri visokih večkratnikih klinične izpostavljenosti in ob prisotnosti toksičnosti za samice (glejte poglavje 5.3). V literaturi so opisani primeri, pri katerih je bilo dokazano prehajanje filgrastima preko placente pri nosečnicah.

Filgrastima ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se filgrastim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s filgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Filgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost pri podganjih samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3). Vpliv filgrastima na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Filgrastim ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju filgrastima se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s filgrastimom vključujejo: anafilaktično reakcijo, resne pljučne neželene dogodke (vključno z intersticijsko pljučnico in ARDS), sindrom povečane prepustnosti kapilar, hudo splenomegalijo/raztrganje vranice, razvoj v mielodisplastični sindrom ali levkemijo pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, bolezen presadka proti gostitelju (GvHD – *Graft versus Host Disease*) pri bolnikih z alogeno presaditvijo kostnega mozga ali presaditvijo perifernih krvotvornih matičnih celic in srpastocelična kriza pri bolnikih s srpastocelično boleznijo.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so pireksija, mišično-skeletna bolečina (ki vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijo, mialgijo, bolečino v okončinah, mišično-skeletno bolečino, mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, bolečino v vratu), anemija, bruhanje in navzea. V kliničnih študijah z bolniki z rakom je bila mišično-skeletna bolečina blaga ali zmerna pri 10 % in huda pri 3 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnjih preglednicah opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v spontanem poročanju. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa bronhitis okužba zgornjih dihal okužba sečil		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija anemija ^e	splenomegalija ^a zmanjšana raven hemoglobina ^e	levkocitoza ^a	raztrganje vranice ^a srpastocelična anemija s krizo
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost preobčutljivost na zdravilo ^a reakcija presadka proti gostitelju ^b	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšán apetit ^a povečane ravni laktat dehidrogenaze v krvi	hiperurikemija povečane ravni sečne kisline v krvi	zmanjšane ravni glukoze v krvi pseudoprotin ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) motnje volumna tekočin
Psihiatrične motnje		nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol ^a	omotičnost hipestezija parestezija		
Žilne bolezni		hipertenzija hipotenzija	vensko-okluzivna bolezen ^d	sindrom povečane prepustnosti kapilar ^a aortitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hemoptiza dispneja kašelj ^a orofaringealna bolečina ^{a, e} epistaksa	sindrom akutne dihalne stiske ^a dihalna odpoved ^a pljučni edem ^a pljučna krvavitev intersticijska pljučna bolezen ^a pljučni infiltrati ^a hipoksija	

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Bolezni prebavil	driska ^{a, e} bruhanje ^{a, e} navzea ^a	bolečina v ustih zaprtje ^e		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hepatomegalija povečane ravni alkalne fosfataze v krvi	povečane ravni aspartat aminotransferaze povečane ravni gama-glutamyltransferaze	
Bolezni kože in podkožja	alopecija ^a	izpuščaj ^a eritem	makulopapularni izpuščaj	kožni vaskulitis ^a Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletne bolečine ^c	mišični spazmi	osteoporoza	zmanjšana kostna gostota poslabšanje revmatoidnega artritisa
Bolezni sečil		dizurija hematurija	proteinurija	glomerulonefritis nenormalnosti urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^a vnetje sluznice ^a pireksija	bolečine v prsnem košu ^a bolečine ^a astenija ^a splošno slabo počutje ^e periferni edem ^e	reakcija na mestu injiciranja	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija na transfuzijo ^e		

^aglejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov

^bObstajajo poročila o reakcijah presadka proti gostitelju in smrtnih primerih bolnikov po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov)

^cVključuje bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, artralgijsko, mialgijsko, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, bolečine v vratu

^dPrimeri so opazili v obdobju trženja pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena presaditev kostnega mozga ali je potekalo izplavljanje PBPC

^eNeželeni učinki z večjo pojavnostjo pri bolnikih na filgrastimu v primerjavi s placebom in v povezavi s posledicami osnovne malignosti ali citotoksične kemoterapije

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki vključujejo anafilaksijo, izpuščaj, urtikarijo, angioedem, dispnejo in hipotenzijo ter se pojavijo na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja. Na splošno so bila ta poročila pogostejša po intravenskem

dajanju. V nekaterih primerih so se simptomi med ponovno uporabo ponovili, kar nakazuje vzročno povezavo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resna alergijska reakcija, je treba z uporabo filgrastima trajno prenehati.

Neželeni učinki na pljučih

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so neželeni učinki na pljučih vključevali intersticijsko pljučno bolezen, pljučni edem in pljučne infiltrate in so imeli v nekaterih primerih za posledico dihalno odpoved ali sindrom akutne dihalne stiske (ARDS), ki sta lahko usodna (glejte poglavje 4.4).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Po uporabi filgrastima so poročali o primerih splenomegalije in raztrganja vranice. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili usodni (glejte poglavje 4.4.).

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

Po dajanju granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja so poročali o sindromu povečane prepustnosti kapilar. Do teh primerov je na splošno prihajalo pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi ali sepsa ali bolnikih, ki so uporabljali več zdravil za kemoterapijo ali so bili na aferezi (glejte poglavje 4.4.)

Kožni vaskulitis

Pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o kožnem vaskulitisu. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki dobivajo filgrastim, ni znan. Pri dolgotrajni uporabi so poročali o kožnem vaskulitisu pri 2 % bolnikov s hudo kronično nevtropenijo.

Levkocitoza

Po zdravljenju s filgrastimom so levkocitozo (število belih krvnih celic $> 50 \times 10^9/l$) opazili pri 41 % zdravih darovalcev, pri 35 % darovalcev pa so po zdravljenju s filgrastimom in levkaferezi opazili prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 4.4).

Sweetov sindrom

Pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o primerih Sweetovega sindroma (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza).

Pseudoprotin (pirofosfatna hondrokalcinoza)

Pri rakavih bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o pseudoprotinu (pirofosfatna hondrokalcinoza).

Reakcije presadka proti gostitelju (GvHD)

Poročali so o GvHD in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejeli po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih, otrocih in mladostnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni, kar nakazuje, da od starosti odvisnih razlik v farmakokinetiki filgrastima ni. Edini neželeni učinek, o katerem so dosledno poročali, je bila mišično-skeletna bolečina, ki se ne razlikuje od izkušenj v odrasli populaciji.

Ni dovolj podatkov za dodatno ovrednotenje uporabe filgrastima pri pediatričnih osebah.

Druge posebne skupine

Starejši

V splošnem niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti med osebami, starejšimi od 65 let, v primerjavi z mlajšimi odraslimi osebami (> 18 let), ki so prejemale citotoksično kemoterapijo. Klinične izkušnje niso pokazale razlik v odzivnosti med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki. Za

ovrednotenje uporabe filgrastima pri starejših osebah pri drugih odobrenih indikacijah ni dovolj podatkov.

Pediatrični bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki prejemajo kronično zdravljenje s filgrastimom, so poročali o primerih zmanjšane gostote kosti in osteoporoze.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinkov prevelikega odmerjanja zdravila Grastofil niso ugotavljali. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50 %, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA02.

Zdravilo Grastofil je biološko podobno zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij pri človeku (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Zdravilo Grastofil, ki vsebuje r-metHuG-CSF (filgrastim), v 24 urah izrazito poveča število nevtrofilcev v periferni krvi; število monocitov pa se ob tem le nekoliko poveča. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim nekoliko poveča tudi število eozinofilcev in bazofilcev v obtoku v primerjavi z izhodiščno vrednostjo; nekateri izmed teh bolnikov imajo lahko eozinofilijo ali bazofilijo že pred zdravljenjem. V območju priporočenih odmerkov je povečanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Preizkusi kemotaktične in fagocitne funkcije so pokazali, da delujejo nevtrofilci, ki nastanejo kot odziv na zdravljenje s filgrastimom, normalno ali močnejše. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50 %, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, pri katerih se izvaja citotoksična kemoterapija, ima za posledico pomembno zmanjšanje pogostnosti pojavljanja, resnosti in trajanja nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom znatno zmanjša trajanje febrilne nevtropenije, uporabo antibiotikov in hospitalizacijo po začetku uvedbe kemoterapije za akutno mielogeno levkemijo ali po mieloablacijski terapiji, ki ji sledi presaditev kostnega mozga. Pogostnost pojavljanja zvišane telesne temperature in dokumentiranih okužb se v nobenem od teh primerov ni zmanjšala. Trajanje prisotnosti zvišane telesne temperature se pri bolnikih, pri katerih se je izvajalo mieloablacijsko zdravljenje in nato presaditev kostnega mozga, ni skrajšalo.

Uporaba filgrastima samega ali po kemoterapiji izplavi krvotvorne matične celice v periferno kri. Te avtologne matične celice (PBPC) je mogoče odvzeti in jih infundirati po citotoksičnem zdravljenju z velikimi odmerki, bodisi namesto presaditve kostnega mozga ali kot dodatek k njej. Infundiranje PBPC spodbuja hematopoetsko okrevanje, s čimer skrajša obdobje tveganja za pojav zapletov s krvavitvami in zmanjša potrebo po transfuzijah trombocitov.

Prejemniki alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom, so veliko prej hematološko okrevali, kar je močno zmanjšalo čas do obnove trombocitov brez podpore v primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga.

Retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenjevali uporabo G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo, je nakazala povečanje tveganja za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*), z zdravljenjem povezane smrtnosti (TRM - *treatment related mortality*), in smrtnosti, kadar so dajali G-CSF. V drugi retrospektivni mednarodni študiji pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mielogenimi levkemijami niso opazili vpliva na tveganje za pojav GvHD, TRM in smrtnost. Meta-analiza študij alogenskih presaditev, vključno z rezultati devetih prospektivnih randomiziranih študij, 8 retrospektivnih študij in 1 s primeri nadzirane študije ni pokazala vpliva na tveganje akutne GvHD, kronične GvHD ali z zgodnjim zdravljenjem povezane smrtnosti.

Relativno tveganje (95-odstotni IZ) za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD) in TRM po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga					
Objava	Obdobje študije	N	GvHD akutne stopnje II-IV	Kronična GvHD	TRM
Meta-analiza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna študija (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mednarodna retrospektivna študija (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnaliza vključuje študije v zvezi s presaditvijo kostnega mozga v tem časovnem obdobju; v nekaterih študijah je bila uporabljena GM-CSF

^bAnaliza vključuje bolnike, ki so prejeli presadek kostnega mozga v tem časovnem obdobju

Uporaba filgrastima za izplavljanje PBPC pri zdravih darovalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Pri večini zdravih darovalcev subkutano uporabljeni odmerek filgrastima 10 mikrogramov/kg/dan 4 do 5 zaporednih dni omogoča pridobitev $\geq 4 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg telesne mase prejemnika po dveh levkaferazah.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, otrocih ali odraslih s hudo kronično nevtropenijo (huda prirojena, ciklična in idiopatska nevtropenija) povzroči dolgotrajno povečanje ANC v periferni krvi in zmanjša pogostnost okužb in z njimi povezanih zapletov.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, okuženih s HIV, vzdržuje normalno število nevtrofilcev, kar omogoča načrtovano odmerjanje protivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih načinov zdravljenja. Ni nobenih dokazov za to, da bi pri bolnikih, okuženih s HIV, zdravljenje s filgrastimom povzročilo povečanje replikacije HIV.

Tako kot drugi hematopoetski rastni faktorji je tudi G-CSF *in vitro* izkazal spodbujevalen učinek na človeške endotelijske celice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanem dajanju priporočenega odmerka se je serumska koncentracija vzdrževala nad vrednostjo 10 ng/ml 8 do 16 ur.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v krvi je približno 150 ml/kg.

Izločanje

Kaže, da sledi očistek filgrastima farmakokinetiki prvega reda tako pri subkutani kot pri intravenski uporabi. Razpolovni čas izločanja filgrastima iz seruma je približno 3,5 ure; očistek znaša približno 0,6 ml/min/kg. Po neprekinjenem infundiranju filgrastima, ki je pri bolnikih, ki okrevajo po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajalo do 28 dni, ni bilo nobenih dokazov kopičenja zdravila v telesu, razpolovni čas izločanja pa je bil primerljiv.

Linearnost

Obstaja pozitivna linearna korelacija med odmerkom in koncentracijo filgrastima v serumu, bodisi po intravenski ali subkutani uporabi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Filgrastim so preučevali v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so trajale do 1 leto. V študijah so zabeležili spremembe, ki so bile posledica pričakovanih farmakoloških učinkov, vključno s povečanjem števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno granulopoezo in povečanjem vranice. Po prenehanju zdravljenja so vse spremembe izginile.

Učinke filgrastima na razvoj ploda so preučevali pri podganah in kuncih. Intravensko (80 mikrogramov/kg/dan) dajanje filgrastima kuncem v obdobju organogeneze je bilo toksično za samice in je povečalo število spontanih splavov ter izgub ploda po ugneždenju, opazili pa so tudi manjšo povprečno velikost legla in maso zarodka.

Na podlagi podatkov, o katerih so poročali pri drugem zdravilu s filgrastimom, podobnim zdravilu Grastofil, so zabeležili primerljive izsledke ter več malformacij ploda pri odmerku 100 mikrogramov/kg/dan, tj. pri odmerku, toksičnem za samice, ki je ustrezal sistemski izpostavljenosti, ki je približno 50- do 90-krat večja izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli klinični odmerek 5 mikrogramov/kg/dan. V tej študiji je znašal odmerek brez opaznih neželenih učinkov za toksičnost zarodka oz. ploda 10 mikrogramov/kg/dan, kar ustreza sistemski izpostavljenosti, ki je približno 3- do 5-krat večja od izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli klinični odmerek.

Pri brejih podganah niso opazili nobene toksičnosti za samice ali plod pri odmerkih do 575 mikrogramov/kg/dan. Pri potomcih podgan, ki so prejemale filgrastim v perinatalnem obdobju in med dojenjem, so zabeležili zaostanek pri zunanji diferenciaciji in zastoj v rasti (≥ 20 mikrogramov/kg/dan) ter nekoliko zmanjšano stopnjo preživetja (100 mikrogramov/kg/dan).

Filgrastim ni opazno vplival na plodnost podganjih samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

ledocetna kislina
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbitat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Razredčeni filgrastim se lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, navedenimi v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje med uporabo sta bili dokazani za obdobje 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Nenamerna enkratna izpostavljenost zamrzovalnim temperaturam, nima vpliva na stabilnost zdravila Grastofil. Če je zdravilo Grastofil zamrznjeno več kot 24 ur ali če je zamrznjeno večkrat, ga ne uporabite.

Znotraj roka uporabnosti lahko pri ambulantni uporabi bolnik vzame zdravilo Grastofil iz hladilnika in ga hrani pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do največ 15 dni. Po tem obdobju se zdravilo Grastofil ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge so iz stekla tipa I z neločljivo pritrjeno nerjavečo jekleno iglo na konici in merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge. Pokrov igle napolnjene injekcijske brizge lahko vsebuje suho naravno gumo (lateks, glejte poglavje 4.4). Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine.

Velikost pakiranja: škatle vsebujejo 1 ali 5 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po potrebi se lahko zdravilo Grastofil razredči v 5-odstotni raztopini glukoze za injiciranje/infundiranje. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e. (2 mikrograma) na mililiter.

Raztopino zdravila Grastofil morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistro raztopine brez delcev. Ne stresajte.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e. (15 mikrogramov) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e. (300 mikrogramov), dodati 0,2 ml 200 mg/ml (20-odstotne) raztopine humanega serumskega albumina.

Zdravilo Grastofil ne vsebuje konzervansov. Zaradi morebitnega tveganja za mikrobiološko kontaminacijo so napolnjene brizge zdravila Grastofil namenjene samo za enkratno uporabo.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Grastofil združljivo s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. oktober 2013
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Grastofil 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 96 milijonov enot (M e.) (kar ustreza 960 mikrogramom [μg]) filgrastima.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 48 M e. (480 mikrogramov) filgrastima (960 mikrogramov/ml).

Filgrastim je rekombinantni metionilirani humani granulocitne kolonije spodbujajoči faktor pridobljen v *Escherichia coli* (BL21) s pomočjo rekombinantne DNA tehnologije.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola (E420) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Grastofil je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga, pri katerih obstaja povečano tveganje za dlje trajajočo hudo nevtropenijo.

Varnost in učinkovitost zdravila Grastofil sta podobni pri odraslih, otrocih in mladostnikih, ki dobivajo citotoksično kemoterapijo.

Zdravilo Grastofil je indicirano za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (PBPC - *peripheral blood progenitor cells*).

Pri otrocih in odraslih bolnikih s hudo prirojeno, ciklično ali idiopatsko nevtropenijo z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ in s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je indicirana dolgotrajna uporaba zdravila Grastofil za povečanje števila nevtrofilcev in zmanjšanje pogostnosti pojavljanja in trajanja z okužbami povezanih zapletov.

Zdravilo Grastofil je indicirano za zdravljenje trdovratne nevtropenije (ANC manjše ali enako $1,0 \times 10^9/l$) pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV z namenom zmanjšanja tveganja bakterijskih okužb, ko druge oblike zdravljenja nevtropenije niso primerne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Grastofil se lahko predpiše samo v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima izkušnje na področju zdravljenja s faktorji, ki spodbujajo rast granulocitnih kolonij (G-CSF - *granulocyte-colony stimulating factor*) in hematologije, in ki razpolaga z ustreznimi diagnostičnimi pripomočki. Postopek izplavljanja in afereze bi moral potekati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in v katerem lahko na ustrezen način spremljajo krvotvorne matične celice.

Uveljavljena citotoksična kemoterapija

Odmerjanje

Priporočeni odmerek Grastofila je 0,5 M e./kg/dan (5 mikrogramov/kg/dan). Bolnik mora prvi odmerek Grastofila prejeti vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. V randomiziranih kliničnih preskušanjih so uporabljali subkutani odmerek 230 mikrogramov/m²/dan (4,0 do 8,4 mikrogramov/kg/dan).

Dnevno odmerjanje Grastofila se mora nadaljevati, dokler ne mine obdobje pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev in se njihovo število normalizira. Po uveljavljeni kemoterapiji za trdne tumorje, limfome in pri limfoidni levkemiji se pričakuje, da bo trajanje zdravljenja, če želimo doseči zahtevane kriterije, do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju akutne mieloične levkemije je trajanje zdravljenja lahko znatno daljše (tudi do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme odmerjanja citotoksične kemoterapije.

Pri bolnikih, ki prejema citotoksično kemoterapijo, se 1-2 dni po začetku zdravljenja z Grastofilom običajno pojavi začasno povečanje števila nevtrofilcev. Če želimo doseči dolgotrajni učinek zdravljenja, pa zdravljenja z Grastofilom ne smemo prekiniti, dokler ne mine obdobje pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev in se njihovo število normalizira. Prezgodnja prekinitve zdravljenja z Grastofilom, preden število nevtrofilcev pade na pričakovano najnižjo raven, ni priporočljiva.

Način uporabe

Grastofil se lahko daje dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, razredčene v 5-odstotni raztopini glukoze (glejte poglavje 6.6). V večini primerov ima prednost subkutana uporaba. Iz študije o dajanju enkratnega odmerka obstajajo dokazi, da lahko intravenski način dajanja zdravila skrajša trajanje učinka. Klinična pomembnost tega izsledka v zvezi z večkratnimi odmerki ni jasna. Izbira načina dajanja zdravila bi morala biti odvisna od posameznih kliničnih okoliščin.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek Grastofila je 1,0 M e./kg/dan (10 mikrogramov/kg/dan). Prvi odmerek Grastofila je treba dati vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji in vsaj 24 ur po infuziji kostnega mozga.

Ko obdobje najnižjega števila nevtrofilcev mine, je treba dnevni odmerek Grastofila prilagoditi glede na odziv nevtrofilcev kot sledi:

Absolutno število nevtrofilcev (ANC)	Prilagoditev odmerka Grastofila
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l v obdobju 3 zaporednih dni	Odmerek zmanjšajte na 0,5 M e./kg/dan (5 mikrogramov/kg/dan)
Nato, če ANC ostane > 1,0 x 10 ⁹ /l še v obdobju naslednjih 3 zaporednih dni	Prekinite zdravljenje z Grastofilom
Če se ANC med obdobjem zdravljenja zmanjša na < 1,0 x 10 ⁹ /l, je treba odmerek Grastofila ponovno povečevati v skladu z zgoraj navedenimi koraki	
ANC = absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count)	

Način uporabe

Grastofil se lahko daje v obliki 30-minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali v obliki stalne 24-urne subkutane infuzije. Grastofil je treba razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (PBPC) pri bolnikih, pri katerih se izvaja mielosupresivno ali mieloablacijsko zdravljenje, ki mu sledi avtologna presaditev PBPC

Odmerjanje

Če se Grastofil uporablja samostojno, je priporočeni odmerek za izplavljanje PBPC 1,0 M e./kg/dan (10 mikrogramov/kg/dan) 5-7 zaporednih dni. Časovni razpored levkaferoze: eno do dve levkaferoze 5. in 6. dan, kar pogosto zadošča. V drugih okoliščinah utegnejo biti potrebne dodatne levkaferoze. Z dajanjem Grastofila je treba nadaljevati do zadnje levkaferoze.

Priporočeni odmerek Grastofila za izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji je 0,5 M e./kg/dan (5 mikrogramov/kg/dan). Dajati ga je treba od prvega dne po zaključeni kemoterapiji in dokler ne mine obdobje pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev ter se njihovo število normalizira. Levkaferozo je treba narediti v obdobju, ko se absolutno število nevtrofilcev dvigne z ravni < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x 10⁹/l. Pri bolnikih, pri katerih se ni izvajala obsežna kemoterapija, pogosto zadošča ena levkaferoza. V drugih okoliščinah so priporočljive dodatne levkaferoze.

Način uporabe

Grastofil za izplavljanje PBPC, če se uporablja samostojno:

Grastofil se lahko daje v obliki stalne 24-urne subkutane infuzije ali subkutane injekcije. Grastofil je treba za infundiranje razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Grastofil za izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji:

Grastofil je treba dati s subkutano injekcijo.

Za izplavljanje PBPC pri zdravih darovalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Odmerjanje

Za izplavljanje matičnih celic v periferno kri pri zdravih darovalcih je treba Grastofil 4–5 zaporednih dni uporabljati v odmerku 1,0 M e./kg/dan (10 mikrogramov/kg/dan). Z levkaferozo je treba začeti 5. dan in jo, če je potrebno, nadaljevati do 6. dne, da se zbere 4 x 10⁶ celic CD34⁺/kg prejemnikove telesne mase.

Način uporabe

Grastofil je treba dati s subkutano injekcijo.

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Odmerjanje

Prirojena nevtropenija: priporočeni začetni odmerek je 1,2 M e./kg/dan (12 mikrogramov/kg/dan) v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Idiopatska ali ciklična nevtropenija: priporočeni začetni odmerek je 0,5 M e./kg/dan (5 mikrogramov/kg/dan) v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Prilagoditev odmerka: Grastofil je treba dajati vsak dan s subkutano injekcijo, dokler število nevtrofilcev ne preseže vrednosti $1,5 \times 10^9/l$ in ga je na tej ravni mogoče vzdrževati. Ko je ta odziv dosežen, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje te ravni. Za vzdrževanje ustreznega števila nevtrofilcev je potrebna dolgotrajna vsakodnevna uporaba zdravila. Po enem do dveh tednih zdravljenja je mogoče začetni odmerek podvojiti ali prepoloviti, odvisno od bolnikovega odziva. Nato je mogoče odmerek individualno prilagajati na vsak(a) 1-2 tedna, da se ohrani povprečno število nevtrofilcev med $1,5 \times 10^9/l$ in $10 \times 10^9/l$. Pri bolnikih s hudimi okužbami je treba premisliti o hitrejšem povečevanju odmerka. V kliničnih preskušanjih so pri 97 % bolnikov, ki so se odzivali, dosegli popoln odziv z odmerki $\leq 2,4$ M e./kg/dan (24 mikrogramov/kg/dan). Varnost dolgotrajne uporabe Grastofila v odmerkih več kot 2,4 M e./kg/dan (24 mikrogramov/kg/dan) pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo ni bila dokazana.

Način uporabe

Prirojena, idiopatska ali ciklična nevtropenija: Grastofil je treba dati s subkutano injekcijo.

Pri bolnikih, okuženih s HIV

Odmerjanje

Za odpravo nevtropenije

Priporočeni začetni odmerek Grastofila je 0,1 M e./kg/dan (1 mikrogram/kg/dan) s titriranjem do največ 0,4 M e./kg/dan (4 mikrogrami/kg/dan) dokler se ne doseže in ne vzdržuje normalno število nevtrofilcev ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V kliničnih študijah se je > 90 % bolnikov odzvalo na te odmerke in za odpravo nevtropenije so v povprečju potrebovali 2 dni.

Pri majhnem številu bolnikov (< 10 %) so bili za odpravo nevtropenije potrebni odmerki do 1,0 M e./kg/dan (10 mikrogramov/kg/dan).

Vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev

Ko je nevtropenija odpravljena, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev. Začetni odmerek je priporočljivo prilagoditi na 30 M e./dan (300 mikrogramov/dan) vsak drugi dan. Za vzdrževanje števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/l$ bi utegnile biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka glede na bolnikovo absolutno število nevtrofilcev. V kliničnih študijah so morali za vzdrževanje absolutnega števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/l$ uporabljati 30 M e./dan (300 mikrogramov/dan) v obdobju od enega do sedmih dni na teden; mediana pogostnosti dajanja je znašala 3 dni na teden. Za vzdrževanje ANC na ravni $> 2,0 \times 10^9/l$ bo morda potrebna dolgotrajna uporaba zdravila.

Način uporabe

Za odpravo nevtropenije ali vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev: Grastofil je treba dati s subkutano injekcijo.

Posebne populacije

Starejši bolniki

V klinične študije s filgrastimom je bilo vključeno majhno število starejših bolnikov, vendar posebne študije v tej skupini niso bile izvedene in zato ni na voljo posebnih priporočil za odmerjanje.

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Študije s filgrastimom pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno okvaro so pokazale, da ima zdravilo pri teh bolnikih podoben farmakokinetičen in farmakodinamičen profil kot pri običajnih posameznikih. Prilagajanje odmerka v tem primeru ni potrebno.

Pediatrična uporaba pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo in rakom

V kliničnih preskušanjih je bilo 65 % bolnikov, ki so se zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, mlajših od 18 let. Učinkovitost zdravljenja v tej starostni skupini, ki je vključevala večinoma bolnike s prirojeno nevtropenijo, je bila očitna. V profilih varnosti za pediatrične bolnike, zdravljene zaradi hude kronične nevtropenije, ni bilo razlik.

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih, otrocih in mladostnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni.

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike so enaki kot za odrasle osebe, ki prejemajo mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za vse indikacije

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s filgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki so se pojavile na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja. Pri bolnikih s klinično pomembno preobčutljivostjo je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prenehati. Filgrastima se ne sme dajati bolnikom s preobčutljivostjo na filgrastim ali pegfilgrastim v anamnezi.

Neželeni učinki na pljučih

Po dajanju G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljučih, zlasti o intersticijski pljučni bolezni. Bolniki, ki so v bližnji preteklosti imeli pljučne infiltrate ali pljučnico, so morda bolj ogroženi. Začetek pojavljanja pljučnih znakov, kot so na primer kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja ob hkratnih radioloških znakih pljučnih infiltratov in ob slabšanju delovanja pljuč, lahko pomeni začetek sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Z uporabo filgrastima je treba prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje.

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim in pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so dogodki glomerulonefritisa z zmanjšanjem odmerka ali prenehanjem uporabe filgrastima in pegfilgrastima izzveneli. Priporoča se spremljanje z analizo urina.

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

O sindromu povečane prepustnosti kapilar, ki je lahko v primeru zakasnjene zdravljenja tudi življenjsko ogrožajoč, so poročali po dajanju granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Zanj so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edem in hemokonzracija. Bolnike, ki razvijejo simptome sindroma povečane prepustnosti kapilar, je treba skrbno spremljati. Prejeti morajo standardno simptomatsko zdravljenje, v okviru katerega je lahko potrebna tudi intenzivna nega (glejte

poglavje 4.8).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Pri zdravih darovalcih in bolnikih so po uporabi filgrastima poročali o primerih splenomegalije in raztrganja vranice, ki so bili na splošno asimptomatski. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili usodni. Zato je treba natančno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na raztrganje vranice je treba pomisliti pri darovalcih in/ali bolnikih, ki navajajo bolečino v levem zgornjem delu trebuha ali na vrhu rame. Opazili so, da pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo zmanjšanje odmerka filgrastima upočasni ali ustavi napredovanje povečanja vranice, pri 3 % bolnikov pa je bila potrebna splenektomija.

Rast malignih celic

Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor lahko *in vitro* spodbuja rast mieloičnih celic; podobne učinke so *in vitro* opazili tudi pri nekaterih nemieloičnih celicah.

Mielodisplastični sindrom ali kronična mieloična levkemija

Varnost in učinkovitost filgrastima pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali kronično mielogeno levkemijo nista bili dokazani. Filgrastim pri teh boleznih ni indiciran. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloične levkemije od akutne mieloične levkemije.

Akutna mieloična levkemija

Glede na to, da je podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s sekundarno akutno mieloično levkemijo malo, je treba filgrastim uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z na novo nastalo akutno mieloično levkemijo, ki so mlajši od 55 let in imajo dobro citogenetiko [t(8; 21), t(15; 17) in inv (16)], nista bili dokazani.

Trombocitopenija

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o trombocitopeniji. Zato je treba natančno spremljati število trombocitov, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, pri katerih se razvije trombocitopenija (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$), je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali zmanjšanju odmerka filgrastima.

Levkocitoza

Pri manj kot 5 % bolnikov z rakom, ki so prejeli filgrastim v odmerku, večjem od 0,3 M e./kg/dan (3 mikrograme/kg/dan), so opazili število belih krvnih celic, $100 \times 10^9/l$ ali več. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Zaradi možnih tveganj, povezanih s hudo levkocitozo, je treba med zdravljenjem s filgrastimom redno meriti število belih krvnih celic. Če število belih krvnih celic po pričakovanem padcu nato preseže vrednost $50 \times 10^9/l$, je treba z zdravljenjem s filgrastimom takoj prenehati. Pri dajanju za izplavljanje PBPC, je treba z zdravljenjem s filgrastimom prenehati ali zmanjšati odmerek, če število levkocitov preseže vrednost $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost nastanka imunogenosti. Stopnje nastanka protiteles proti filgrastimu so na splošno nizke. Vezavna protitelesa sicer nastajajo, kot je pričakovano pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih do zdaj še niso povezali z nevtralizacijsko aktivnostjo.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF. Glejte tudi poglavje 4.8.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, povezani s sočasnimi boleznimi

Posebni previdnostni ukrepi pri srpastocelični zasnovi in srpastocelični anemiji

Med uporabo filgrastima so pri bolnikih s srpastocelično zasnovo ali srpastocelično anemijo poročali o srpastoceličnih krizah, ki so bile v nekaterih primerih usodne. Zdravniki morajo biti previdni pri predpisovanju filgrastima bolnikom s srpastocelično zasnovo ali srpastocelično anemijo.

Osteoporoza

Pri bolnikih z osnovno osteoporotično boleznijo kosti, ki filgrastim neprekinjeno prejemajo več kot 6 mesecev, je lahko potrebno spremljanje gostote kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Filgrastima se ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije zunaj uveljavljenih shem odmerjanja.

Tveganja, povezana z velikimi odmerki kemoterapije

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo velike odmerke kemoterapije, ker ni bilo dokazano, da bi se glede tumorja izboljšal izid zdravljenja in povečevanje odmerka kemoterapevtikov ima lahko za posledico povečanje škodljivih učinkov, vključno z učinki na srce, pljuča, živčevje in kožo (glejte informacije za predpisovanje posameznih kemoterapevtikov, ki so bili uporabljeni).

Učinek kemoterapije na eritrocite in trombocite

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, ki se pojavita zaradi mielosupresivne kemoterapije. Zaradi možnosti prejemanja večjih odmerkov kemoterapije (npr. polnih odmerkov po predpisani shemi), je morda pri bolniku tveganje zaradi trombocitopenije in anemije večje. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna, kadar je predpisan en sam kemoterapevtik ali več kemoterapevtikov, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Ugotovljeno je bilo, da uporaba PBPC, izplavljenih s filgrastimom, zmanjša izrazitost in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablastijski kemoterapiji.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Učinki filgrastima pri bolnikih z znatno zmanjšanim številom matičnih celic mieloične vrste niso bili raziskani. Filgrastim deluje predvsem na predhodnike nevtrofilcev in učinkuje tako, da poveča število nevtrofilcev. Zato je lahko odziv nevtrofilcev manjši pri bolnikih, ki imajo zmanjšano število predhodnikov nevtrofilcev (npr. pri bolnikih, zdravljenih z obsežno radioterapijo ali kemoterapijo, ali pri bolnikih s tumorsko infiltracijo kostnega mozga).

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki kemoterapije, ki ji je sledila presaditev, poročali o žilnih boleznih, vključno z vensko-okluzivno boleznijo in motnjami ravnovesja tekočin.

Poročali so o reakcijah presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*) in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejeli po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Povečana krvotvorna aktivnost kostnega mozga kot odziv na zdravljenje z rastnim faktorjem je povezana s prehodnimi nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri razlagi rezultatov slikanja kosti.

Posebni varnostni ukrepi za bolnike, pri katerih se izplavljajo PBPC

Izplavljanje

Prospektivno randomiziranih primerjav dveh priporočenih metod izplavljanja pri isti populaciji

bolnikov ni (samo filgrastim ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo). Delež odstopanja med posameznimi bolniki in med laboratorijskimi testi za celice CD34⁺ pomeni, da je neposredna primerjava med različnimi študijami težavna. Zato je težko priporočiti optimalno metodo. Izbira metode izplavljanja je odvisna od splošnih ciljev zdravljenja pri posameznem bolniku.

Predhodna izpostavljenost citotoksičnim zdravilom

Pri bolnikih, ki so prejeli zelo obsežno predhodno mielosupresivno zdravljenje, se lahko zgodi, da izplavljanje PBPC ne zadošča za doseganje priporočenega najmanjšega deleža celic ($2,0 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg) ali za pospešitev obnove trombocitov na enako raven.

Nekatera citotoksična zdravila so posebno toksična za krvotvorne matične celice in lahko neugodno vplivajo na izplavljanje matičnih celic v periferno kri. Dalj časa trajajoče dajanje zdravil, kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin pred samim poskusom izplavljanja matičnih celic lahko povzroči zmanjšanje števila izplavljenih matičnih celic. Vendar se je izkazalo, da dajanje melfalana, karboplatina ali karmustina (BCNU) skupaj s filgrastimom ugodno učinkuje na izplavljanje matičnih celic. Če je predvidena presaditev krvotvornih matičnih celic iz periferne krvi, je postopek izplavljanja matičnih celic priporočljivo načrtovati v zgodnjem obdobju bolnikovega zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti številu matičnih celic, izplavljenih pri takšnih bolnikih pred zdravljenjem s kemoterapijo v velikih odmerkih. Če deleži celic po zgoraj navedenih merilih niso zadostni, je treba razmisliti o drugih oblikah zdravljenja, ki ne zahtevajo predhodne podpore matičnih celic.

Ocena deležev matičnih celic

Pri ocenjevanju števila matičnih celic, dobljenih pri bolnikih, ki prejema filgrastim, je treba posebno pozornost nameniti načinu kvantifikacije. Rezultati meritev števila celic CD34⁺ s pretočno citometrijo se razlikujejo glede na dejansko uporabljeno metodologijo, zato je treba priporočila o številu, ki temeljijo na študijah v drugih laboratorijih, razlagati previdno.

Statistična analiza odnosa med številom ponovno infundiranih celic CD34⁺ in hitrostjo obnove trombocitov po kemoterapiji v velikih odmerkih kaže na zapleteno, a stalno medsebojno povezavo.

Najmanjši priporočeni delež $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg temelji na objavljenih podatkih, po katerih je to število zadostovalo za hematološko obnovo. Zdi se, da deleži, večji od tega najmanjšega deleža, korelirajo s hitrejšo obnovo, manjši deleži pa s počasnejšo obnovo.

Posebni previdnostni ukrepi pri zdravih darovalcih pred alogensko presaditvijo v periferno kri izplavljenih matičnih celic

Izplavljanje matičnih celic v periferno kri zdravim darovalcem ne prinaša neposrednih kliničnih koristi, zato je namenjeno le alogenski presaditvi matičnih celic.

Izplavljanje matičnih celic v periferno kri je primerno le pri darovalcih, ki izpolnjujejo običajna klinična in laboratorijska merila za darovanje matičnih celic. Posebno pozornost je treba nameniti hematološkim vrednostim in infekcijskim obolenjem.

Varnost in učinkovitost filgrastima pri zdravih darovalcih, mlajših od 16 ali starejših od 60 let, nista bili ocenjeni.

Prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$) so po dajanju filgrastima in levkaferazi ugotovili pri 35 % preučevanih oseb. Med temi so v dveh primerih poročali o številu trombocitov $< 50 \times 10^9/l$, kar so pripisovali postopku levkaferaze.

Če je potrebna več kot ena levkaferaza, je treba posebno pozornost nameniti darovalcem, pri katerih število trombocitov pred levkaferazo znaša $< 100 \times 10^9/l$; običajno se afereze ne sme narediti, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/l$.

Levkaferaze se ne sme narediti pri darovalcih, ki se zdravijo z antikoagulansi, ali imajo znane motnje

v hemostazi.

Darovalce, ki za izplavljanje PBPC dobivajo G-CSF, je treba spremljati, dokler se jim hematološke vrednosti ne normalizirajo.

Pri zdravih darovalcih, ki so prejeli G-CSF, so opazili prehodne citogenetske spremembe. Pomen teh sprememb ni znan. Tveganja za napredovanje mieloidnega rakastega kлона ne moremo izključiti. Priporoča se, da center za odvzem krvi sistematično beleži in spremlja darovalce matičnih celic vsaj še deset let ter darovalcem tako zagotovi dolgoročno varnost.

Posebni ukrepi za prejemnike alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom

Trenutni podatki kažejo, da so lahko imunološka medsebojna delovanja med presajenimi alogenskimi PBPC in prejemnikom v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga povezane z večjim tveganjem za akutno in kronično reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD).

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Filgrastima se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo prirojeno nevtropenijo, pri katerih se razvije levkemija ali pri katerih obstajajo dokazi levkemičnega razvoja.

Število krvnih celic

Pojavijo se še druge spremembe, vključno z anemijo in prehodnimi povečanji števila mieloidnih matičnih celic, zato je treba število celic natančno spremljati.

Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom

Posebna pozornost je potrebna pri diagnosticiranju hudih kroničnih nevtropenij, da bi jih lahko razlikovali od drugih motenj hematopoeze, kot na primer aplastične anemije, mielodisplazije in mieloidne levkemije. Pred zdravljenjem je treba pregledati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, ter oceniti morfologijo kostnega mozga in kariotip.

V kliničnem preskušanju bolnikov s hudo kronično nevtropenijo, ki so dobivali filgrastim, so poročali o mielodisplastičnih sindromih (MDS) ali levkemiji, ki pa niso bili pogosti (pri približno 3 %). Ugotovili so jih samo pri bolnikih s prirojeno nevtropenijo. Mielodisplastični sindromi in levkemija so običajni zapleti pri tem obolenju, njihova povezanost z uporabo filgrastima pa je negotova. V podskupini približno 12 % bolnikov, ki so imeli na začetku normalen citogenetski izvid, so pozneje med rednimi ponovnimi pregledi ugotovili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Trenutno ni jasno, ali dolgotrajno zdravljenje bolnikov s hudo kronično nevtropenijo poveča bolnikovo nagnjenje k pojavu citogenetskih nenormalnosti, mielodisplastičnega sindroma ali levkemične preobrazbe. Priporočljivo je izvajati morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga v rednih časovnih presledkih (približno na vsakih 12 mesecev).

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Izključiti je treba vzroke prehodne nevtropenije, npr. virusne okužbe.

Pogosta je bila hematurija in pri majhnem številu bolnikov se je pojavila proteinurija. Za spremljanje tega pojava je treba redno izvajati preiskave urina.

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih in bolnikih z avtoimunsko nevtropenijo nista bili dokazani.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, okuženih s HIV

Število krvnih celic

ANC je treba skrbno spremljati, zlasti v obdobju prvih nekaj tednov zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko na začetni odmerek filgrastima odzovejo zelo hitro in z znatnim

povečanjem števila nevtrofilcev. Prva 2 do 3 dni zdravljenja je priporočljivo ANC določati vsak dan. Pozneje pa je priporočljivo ANC določati vsaj dvakrat na teden prva dva tedna, nato pa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna med vzdrževalnim zdravljenjem. Med intermitentno uporabo filgrastima v odmerku 30 M e./dan (300 mikrogramov/dan) lahko sčasoma pride do velikih nihanj ANC. Vzorec krvi za določitev ANC, ko je ta vrednost najnižja, je priporočljivo vzeti tik pred vsakim predvidenim dajanjem filgrastima.

Tveganje, povezano s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, povzročenih z mielosupresivnimi zdravili. Ker lahko bolnik ob zdravljenju s filgrastimom prejme večje odmerke ali večje število takšnih zdravil, je bolnik lahko izpostavljen večjemu tveganju za razvoj trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje krvne slike (glejte zgoraj).

Okužbe in maligna obolenja, ki povzročajo mielosupresijo

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunističnimi okužbami, npr. kompleksom *Mycobacterium avium* ali malignimi obolenji, kot je limfom. Pri bolnikih z znano infiltracijo okužbe ali malignim obolenjem kostnega mozga je treba poleg filgrastima za zdravljenje nevtropenije ustrezno zdraviti tudi osnovno bolezen. Učinki filgrastima na nevtropenijo, ki je posledica infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignega obolenja, niso dobro raziskani.

Vsi bolniki

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pokrov igle napolnjene injekcijske brizge lahko vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost in učinkovitost filgrastima, uporabljenega na isti dan, kot je bila uporabljena mielosupresivna citotoksična kemoterapija, nista bili dokončno potrjeni. Zaradi občutljivosti hitro delečih se mieloičnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo filgrastima ni priporočljivo uporabljati v obdobju od 24 ur pred do 24 ur po kemoterapiji. Preliminarni podatki, dobljeni pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili s filgrastimom in 5-fluorouracilom, kažejo, da se stopnja izraženosti nevtropenije lahko še poveča.

Možnih medsebojnih delovanj z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih študijah še niso raziskovali.

Litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, zato lahko okrepi učinek filgrastima. Čeprav tega medsebojnega delovanja formalno niso raziskovali, pa ni nobenih dokazov za to, da je tako medsebojno delovanje škodljivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi filgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Pri kuncih so opazili večjo pogostnost izgube zarodkov pri visokih večkratnikih klinične izpostavljenosti in ob prisotnosti toksičnosti za samice (glejte poglavje 5.3). V literaturi so opisani primeri, pri katerih je bilo dokazano prehajanje filgrastima preko placente pri nosečnicah.

Filgrastima ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se filgrastim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s filgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Filgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost pri podganjih samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3). Vpliv filgrastima na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Filgrastim ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju filgrastima se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s filgrastimom, vključujejo: anafilaktično reakcijo, resne pljučne neželene dogodke (vključno z intersticijsko pljučnico in ARDS), sindrom povečane prepustnosti kapilar, hudo splenomegalijo/raztrganje vranice, razvoj v mielodisplastični sindrom ali levkemijo pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, bolezen presadka proti gostitelju (GvHD – *Graft versus Host Disease*) pri bolnikih z alogeno presaditvijo kostnega mozga ali presaditvijo perifernih krvotvornih matičnih celic in srpastocelična kriza pri bolnikih s srpastocelično boleznijo.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so pireksija, mišično-skeletna bolečina (ki vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijo, mialgijo, bolečino v okončinah, mišično-skeletno bolečino, mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, bolečino v vratu), anemija, bruhanje in navzea. V kliničnih študijah z bolniki z rakom je bila mišično-skeletna bolečina blaga ali zmerna pri 10 % in huda pri 3 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnjih preglednicah opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v spontanem poročanju. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa bronhitis okužba zgornjih dihal okužba sečil		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija anemija ^e	splenomegalija ^a zmanjšana raven hemoglobina ^e	levkocitoza ^a	raztrganje vranice ^a srpastocelična anemija s krizo

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost preobčutljivost na zdravilo ^a reakcija presadka proti gostitelju ^b	anafilaški reakcija
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšana apetit ^a povečane ravni laktatdehidrogenaze v krvi	hiperurikemija povečane ravni sečne kisline v krvi	zmanjšane ravni glukoze v krvi pseudoprotein ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) motnje volumna tekočin
Psihiatrične motnje		nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol ^a	omotičnost hipestezija parestezija		
Žilne bolezni		hipertenzija hipotenzija	vensko-okluzivna bolezen ^d	sindrom povečane prepustnosti kapilar ^a aortitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hemoptiza dispneja kašelj ^a orofaringealna bolečina ^{a, e} epistaksa	sindrom akutne dihalne stiske ^a dihalna odpoved ^a pljučni edem ^a pljučna krvavitev intersticijska pljučna bolezen ^a pljučni infiltrati ^a hipoksija	
Bolezni prebavil	driska ^{a, e} bruhanje ^{a, e} navzea ^a	bolečina v ustih zaprtje ^e		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hepatomegalija povečane ravni alkalne fosfataze v krvi	povečane ravni aspartat aminotransferaze povečane ravni gama-glutamilttransferaze	
Bolezni kože in podkožja	alopecija ^a	izpuščaj ^a eritem	makulopapularni izpuščaj	kožni vaskulitis ^a Sweetov sindrom

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
				(akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletne bolečine ^c	mišični spazmi	osteoporoza	zmanjšana kostna gostota poslabšanje revmatoidnega artritisa
Bolezni sečil		dizurija hematurija	proteinurija	glomerulonefritis nenormalnosti urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^a vnetje sluznice ^a pireksija	bolečine v prsnem košu ^a bolečine ^a astenija ^a splošno slabo počutje ^e periferni edem ^c	reakcija na mestu injiciranja	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija na transfuzijo ^c		

^aglejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov

^bObstajajo poročila o reakcijah presadka proti gostitelju in smrtnih primerih bolnikov po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov)

^cVključuje bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, artralgijo, mialgijo, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, bolečine v vratu

^dPrimeri so opazili v obdobju trženja pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena presaditev kostnega mozga ali je potekalo izplavljanje PBPC

^eNeželeni učinki z večjo pojavnostjo pri bolnikih na filgrastimu v primerjavi s placebom in v povezavi s posledicami osnovne malignosti ali citotoksične kemoterapije

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki vključujejo anafilaksijo, izpuščaj, urtikarijo, angioedem, dispnejo in hipotenzijo ter se pojavijo na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja. Na splošno so bila ta poročila pogostejša po intravenskem dajanju. V nekaterih primerih so se simptomi med ponovno uporabo ponovili, kar nakazuje vzročno povezavo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resna alergijska reakcija, je treba z uporabo filgrastima trajno prenehati.

Neželeni učinki na pljučih

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so neželeni učinki na pljučih vključevali intersticijsko pljučno bolezen, pljučni edem in pljučne infiltrate in so imeli v nekaterih primerih za posledico dihalno odpoved ali sindrom akutne dihalne stiske (ARDS), ki sta lahko usodna (glejte poglavje 4.4).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Po uporabi filgrastima so poročali o primerih splenomegalije in raztrganja vranice. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili usodni (glejte poglavje 4.4.).

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

Po dajanju granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja so poročali o sindromu povečane prepustnosti kapilar. Do teh primerov je na splošno prihajalo pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi ali sepsa ali bolnikih, ki so uporabljali več zdravil za kemoterapijo ali so bili na aferezi (glejte poglavje 4.4.)

Kožni vaskulitis

Pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o kožnem vaskulitisu. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki dobivajo filgrastim, ni znan. Pri dolgotrajni uporabi so poročali o kožnem vaskulitisu pri 2 % bolnikov s hudo kronično nevtropenijo.

Levkocitoza

Po zdravljenju s filgrastimom so levkocitozo (število belih krvnih celic $> 50 \times 10^9/l$) opazili pri 41 % zdravih darovalcev, pri 35 % darovalcev pa so po zdravljenju s filgrastimom in levkaferezi opazili prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 4.4).

Sweetov sindrom

Pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o primerih Sweetovega sindroma (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza).

Pseudoprotin (pirofosfatna hondrokalcinoza)

Pri rakavih bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o pseudoprotinu (pirofosfatna hondrokalcinoza).

Reakcije presadka proti gostitelju (GvHD)

Poročali so o GvHD in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejeli po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih, otrocih in mladostnikih, ki prejema citotoksično kemoterapijo, podobni, kar nakazuje, da od starosti odvisnih razlik v farmakokinetiki filgrastima ni. Edini neželeni učinek, o katerem so dosledno poročali, je bila mišično-skeletna bolečina, ki se ne razlikuje od izkušenj v odrasli populaciji.

Ni dovolj podatkov za dodatno ovrednotenje uporabe filgrastima pri pediatričnih osebah.

Druge posebne skupine

Starejši

V splošnem niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti med osebami, starejšimi od 65 let, v primerjavi z mlajšimi odraslimi osebami (> 18 let), ki so prejemale citotoksično kemoterapijo. Klinične izkušnje niso pokazale razlik v odzivnosti med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki. Za ovrednotenje uporabe filgrastima pri starejših osebah pri drugih odobrenih indikacijah ni dovolj podatkov.

Pediatrični bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki prejema kronično zdravljenje s filgrastimom, so poročali o primerih zmanjšane gostote kosti in osteoporoze.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinkov prevelikega odmerjanja zdravila Grastofil niso ugotavljali. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50 %, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA02.

Zdravilo Grastofil je biološko podobno zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamični učinki

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij pri človeku (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Zdravilo Grastofil, ki vsebuje r-metHuG-CSF (filgrastim), v 24 urah izrazito poveča število nevtrofilcev v periferni krvi; število monocitov pa se ob tem le nekoliko poveča. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim nekoliko poveča tudi število eozinofilcev in bazofilcev v obtoku v primerjavi z izhodiščno vrednostjo; nekateri izmed teh bolnikov imajo lahko eozinofilijo ali bazofilijo že pred zdravljenjem. V območju priporočenih odmerkov je povečanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Preizkusi kemotaktične in fagocitne funkcije so pokazali, da delujejo nevtrofilci, ki nastanejo kot odziv na zdravljenje s filgrastimom, normalno ali močneje. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50 %, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, pri katerih se izvaja citotoksična kemoterapija, ima za posledico pomembno zmanjšanje pogostnosti pojavljanja, resnosti in trajanja nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom znatno zmanjša trajanje febrilne nevtropenije, uporabo antibiotikov in hospitalizacijo po začetku uvedbe kemoterapije za akutno mielogeno levkemijo ali po mieloablacijski terapiji, ki ji sledi presaditev kostnega mozga. Pogostnost pojavljanja zvišane telesne temperature in dokumentiranih okužb se v nobenem od teh primerov ni zmanjšala. Trajanje prisotnosti zvišane telesne temperature se pri bolnikih, pri katerih se je izvajalo mieloablacijsko zdravljenje in nato presaditev kostnega mozga, ni skrajšalo.

Uporaba filgrastima samega ali po kemoterapiji izplavi krvotvorne matične celice v periferno kri. Te avtologne matične celice (PBPC) je mogoče odvzeti in jih infundirati po citotoksičnem zdravljenju z velikimi odmerki, bodisi namesto presaditve kostnega mozga ali kot dodatek k njej. Infundiranje PBPC spodbuja hematopoetsko okrevanje, s čimer skrajša obdobje tveganja za pojav zapletov s krvavitvami in zmanjša potrebo po transfuzijah trombocitov.

Prejemniki alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom, so veliko prej hematološko okrevali, kar je močno zmanjšalo čas do obnove trombocitov brez podpore v primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga.

Retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenjevali uporabo G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo, je nakazala povečanje tveganja za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*), z zdravljenjem povezane smrtnosti (TRM - *treatment related mortality*), in smrtnosti, kadar so dajali G-CSF. V drugi retrospektivni mednarodni študiji pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mielogenimi levkemijami niso opazili vpliva na tveganje za pojav GvHD, TRM in smrtnost. Meta-analiza študij alogenskih presaditev,

vključno z rezultati devetih prospektivnih randomiziranih študij, 8 retrospektivnih študij in 1 s primeri nadzirane študije ni pokazala vpliva na tveganje akutne GvHD, kronične GvHD ali z zgodnjim zdravljenjem povezane smrtnosti.

Relativno tveganje (95-odstotni IZ) za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD) in TRM po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga					
Objava	Obdobje študije	N	GvHD akutne stopnje II-IV	Kronična GvHD	TRM
Meta-analiza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna študija (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mednarodna retrospektivna študija (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnaliza vključuje študije v zvezi s presaditvijo kostnega mozga v tem časovnem obdobju; v nekaterih študijah je bila uporabljena GM-CSF

^bAnaliza vključuje bolnike, ki so prejeli presadek kostnega mozga v tem časovnem obdobju

Uporaba filgrastima za izplavljanje PBPC pri zdravih darovalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Pri večini zdravih darovalcev subkutano uporabljeni odmerek filgrastima 10 mikrogramov/kg/dan 4 do 5 zaporednih dni omogoča pridobitev $\geq 4 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg telesne mase prejemnika po dveh levkaferezah.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, otrocih ali odraslih s hudo kronično nevtropenijo (huda prirojena, ciklična in idiopatska nevtropenija) povzroči dolgotrajno povečanje ANC v periferni krvi in zmanjša pogostnost okužb in z njimi povezanih zapletov.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, okuženih s HIV, vzdržuje normalno število nevtrofilcev, kar omogoča načrtovano odmerjanje protivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih načinov zdravljenja. Ni nobenih dokazov za to, da bi pri bolnikih, okuženih s HIV, zdravljenje s filgrastimom povzročilo povečanje replikacije HIV.

Tako kot drugi hematopoetski rastni faktorji je tudi G-CSF *in vitro* izkazal spodbujevalen učinek na človeške endotelijske celice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanem dajanju priporočenega odmerka se je serumska koncentracija vzdrževala nad vrednostjo 10 ng/ml 8 do 16 ur.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v krvi je približno 150 ml/kg.

Izločanje

Kaže, da sledi očistek filgrastima farmakokinetiki prvega reda tako pri subkutani kot pri intravenski uporabi. Razpolovni čas izločanja filgrastima iz seruma je približno 3,5 ure; očistek znaša približno 0,6 ml/min/kg. Po neprekinjenem infundiranju filgrastima, ki je pri bolnikih, ki okrevajo po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajalo do 28 dni, ni bilo nobenih dokazov kopičenja zdravila v telesu, razpolovni čas izločanja pa je bil primerljiv.

Linearnost

Obstaja pozitivna linearna korelacija med odmerkom in koncentracijo filgrastima v serumu, bodisi po intravenski ali subkutani uporabi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Filgrastim so preučevali v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so trajale do 1 leto. V študijah so zabeležili spremembe, ki so bile posledica pričakovanih farmakoloških učinkov, vključno s povečanjem števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno granulopoezo in povečanjem vranice. Po prenehanju zdravljenja so vse spremembe izginile.

Učinke filgrastima na razvoj ploda so preučevali pri podganah in kuncih. Intravensko (80 mikrogramov/kg/dan) dajanje filgrastima kuncem v obdobju organogeneze je bilo toksično za samice in je povečalo število spontanih splavov ter izgub ploda po ugnezdenju, opazili pa so tudi manjšo povprečno velikost legla in maso zarodka.

Na podlagi podatkov, o katerih so poročali pri drugem zdravilu s filgrastimom, podobnim zdravilu Grastofil, so zabeležili primerljive izsledke ter več malformacij ploda pri odmerku 100 mikrogramov/kg/dan, tj. pri odmerku, toksičnem za samice, ki je ustrezal sistemski izpostavljenosti, ki je približno 50- do 90-krat večja izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli klinični odmerek 5 mikrogramov/kg/dan. V tej študiji je znašal odmerek brez opaznih neželenih učinkov za toksičnost zarodka oz. ploda 10 mikrogramov/kg/dan, kar ustreza sistemski izpostavljenosti, ki je približno 3- do 5-krat večja od izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli klinični odmerek.

Pri brejih podganah niso opazili nobene toksičnosti za samice ali plod pri odmerkih do 575 mikrogramov/kg/dan. Pri potomcih podgan, ki so prejemale filgrastim v perinatalnem obdobju in med dojenjem, so zabeležili zaostanek pri zunanji diferenciaciji in zastoj v rasti (≥ 20 mikrogramov/kg/dan) ter nekoliko zmanjšano stopnjo preživetja (100 mikrogramov/kg/dan).

Filgrastim ni opazno vplival na plodnost podganjih samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

ledocetna kislina
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Razredčeni filgrastim se lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, navedenimi v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje med uporabo sta bili dokazani za obdobje 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo

odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Nenamerna enkratna izpostavljenost zamrzovalnim temperaturam, nima vpliva na stabilnost zdravila Grastofil. Če je zdravilo Grastofil zamrznjeno več kot 24 ur ali če je zamrznjeno večkrat, ga ne uporabite.

Znotraj roka uporabnosti lahko pri ambulantni uporabi bolnik vzame zdravilo Grastofil iz hladilnika in ga hrani pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do največ 15 dni. Po tem obdobju se zdravila Grastofil ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge so iz stekla tipa I z neločljivo pritrjeno nerjavečo jekleno iglo na konici in merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge. Pokrov igle napolnjene injekcijske brizge lahko vsebuje suho naravno gumo (lateks, glejte poglavje 4.4). Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine.

Velikost pakiranja: škatle vsebujejo 1 ali 5 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po potrebi se lahko zdravilo Grastofil razredči v 5-odstotni raztopini glukoze za injiciranje/infundiranje. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e. (2 mikrograma) na mililiter.

Raztopino zdravila Grastofil morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez delcev. Ne stresajte.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e. (15 mikrogramov) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e. (300 mikrogramov), dodati 0,2 ml 200 mg/ml (20-odstotne) raztopine humanega serumskega albumina.

Zdravilo Grastofil ne vsebuje konzervansov. Zaradi morebitnega tveganja za mikrobiološko kontaminacijo so napolnjene brizge zdravila Grastofil namenjene samo za enkratno uporabo.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Grastofil združljivo s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. oktober 2013
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC
(IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 vloge dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Grastofil 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 30 M e. (300 mikrogramov) filgrastima (600 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ledocetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 80 in voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje
1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml)
5 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
Ne stresajte.
za subkutano in intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Razredčeno raztopino zdravila Grastofil za infundiranje uporabite v 24 urah, če jo shranjujete pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/877/001 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/13/877/002 5 napoljenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Grastofil 30 M e./0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Grastofil 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi
filgrastim
s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Grastofil 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 48 M e. (480 mikrogramov) filgrastima (960 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ledocetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 80 in voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje
1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml)
5 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
Ne stresajte.
za subkutano in intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/877/003 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/13/877/004 5 napoljenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Grastofil 48 M e./0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Grastofil 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napoljnjeni injekcijski brizgi
filgrastim
s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Grastofil 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi filgrastim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Grastofil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Grastofil
3. Kako uporabljati zdravilo Grastofil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Grastofil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Grastofil in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Grastofil

Zdravilo Grastofil vsebuje učinkovino filgrastim. Zdravilo Grastofil je rastni faktor belih krvnih celic (granulocitne kolonije spodbujajoči faktor) in sodi v skupino zdravil, imenovanih citokini. Rastni faktorji so beljakovine, ki naravno nastajajo v telesu, mogoče pa jih je izdelati tudi s pomočjo biotehnologije in jih uporabiti kot zdravilo. Zdravilo Grastofil deluje tako, da spodbuja kostni mozeg k proizvodnji več belih krvnih celic.

Število belih krvnih celic se lahko zmanjša (nevtropenija) iz več razlogov, povzroči pa manjšo sposobnost telesa za boj proti okužbam. Filgrastim spodbuja kostni mozeg (tkivo, kjer nastajajo nove krvne celice), da proizvaja več belih krvnih celic, ki telesu pomagajo v boju z okužbami.

Za kaj uporabljamo zdravilo Grastofil

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Grastofil, ki se uporablja za zdravljenje nevtropenije, bolezni, pri kateri telo tvori premalo nevtrofilcev. Nevtropenija je lahko dolgotrajna bolezen, pri kateri telo ne tvori dovolj nevtrofilcev, lahko pa jo povzročijo tudi zdravila za zdravljenje raka. V nekaterih primerih telo morda tvori dovolj nevtrofilcev, vendar želi zdravnik kot del zdravljenja raka povečati število določenih krvnih celic (celice CD34) zaradi odvzema. Celice se odvzamejo v postopku, imenovanem afereza. Tako odvzete celice vam bodo vrnjene po tem, ko boste prejeli zelo velike odmerke zdravila za raka, da bi se število krvnih celic hitreje vrnilo na normalne vrednosti. Zdravnik vam bo povedal, zakaj se zdravite z zdravilom Grastofil.

Zdravilo Grastofil se lahko uporablja:

- za povečanje števila belih krvnih celic po zdravljenju s kemoterapijo za pomoč pri preprečevanju okužb;

- za povečanje števila belih krvnih celic po presaditvi kostnega mozga za pomoč pri preprečevanju okužb;
- za povečanje števila belih krvnih celic, če trpite zaradi hude kronične nevtropenije, za pomoč pri preprečevanju okužb;
- pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV za pomoč pri zmanjšanju tveganja za okužbe;
- pred velikimi odmerki kemoterapije, da lahko kostni mozeg proizvaja več matičnih celic, ki jih je možno odvzeti in vam jih vrniti po zdravljenju. Odvzeti jih je možno vam ali darovalcu. Matične celice se vrnejo v kostni mozeg, kjer proizvajajo krvne celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Grastofil

Ne uporabljajte zdravila Grastofil

- če ste alergični na filgrastim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Grastofil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom zdravljenja zdravniku povejte, če imate:

- osteoporozo (bolezen kosti),
- srpastocelično anemijo, saj lahko filgrastim povzroči srpastocelično krizo.

Med zdravljenjem z zdravilom Grastofil takoj obvestite zdravnika, če:

- se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaji, srbečica ali koprivnica na koži, oteklost obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, sopenje ali težave z dihanjem, saj so lahko to znaki hude alergijske reakcije (preobčutljivosti),
- se vam pojavi otekanje obraza ali gležnjev, kri v urinu, rjavo obarvan urin ali če opazite, da urinirate manj kot običajno (glomerulonefritis),
- začutite bolečino v levem zgornjem delu trebuha (abdomna), bolečino pod levim delom prsnega koša ali na vrhu leve rame (to so lahko simptomi povečane vranice (splenomegalija) ali možnega raztrganja vranice),
- opazite neobičajno krvavitev ali modrice (to so lahko simptomi zmanjšanja števila trombocitov (trombocitopenija), z zmanjšano sposobnostjo strjevanja krvi).

Pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih so redko poročali o vnetju aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu). Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Povejte zdravniku, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Izguba odziva na filgrastim

Če se pojavi izguba odziva ali neuspeh pri vzdrževanju odziva na zdravljenje s filgrastimom, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem, ali so se pri vas razvila protitelesa, ki nevtralizirajo aktivnost filgrastima.

Zdravnik vas bo morda bolj natančno spremljal, glejte poglavje 4 navodila za uporabo.

Če ste bolnik s hudo kronično nevtropenijo, obstaja morda tveganje za razvoj krvnega raka (levkemija, mielodisplastični sindrom (MDS)). O vašem tveganju za razvoj krvnega raka in preiskavah, ki jih je treba opraviti, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če se pri vas razvije krvni rak ali je verjetno, da se bo, zdravila Grastofil ne smete uporabljati, razen če vam tako naroči vaš zdravnik.

Če ste darovalec matičnih celic, morate biti stari med 16 in 60 leti.

Pri drugih zdravilih, ki spodbujajo bele krvne celice, bodite posebno previdni

Zdravilo Grastofil je ena skupina zdravil, ki spodbujajo nastajanje belih krvnih celic. Vaš zdravstveni delavec mora vedno natančno zabeležiti, katero zdravilo uporabljate.

Druga zdravila in zdravilo Grastofil

Zdravila Grastofil ne smete prejeti 24 ur pred kemoterapijo in 24 ur po njej.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Grastofil pri nosečnicah ali ženskah, ki dojijo, niso preučevali.

Pomembno je, da zdravniku poveste:

- če ste noseči ali dojite,
- menite, da bi lahko bili noseči ali
- načrtujete zanositev.

Če med zdravljenjem z zdravilom Grastofil zanosite, to povejte zdravniku.

Če uporabljate zdravilo Grastofil morate prenehati z dojenjem, razen če vam zdravnik naroči drugače.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Grastofil ima lahko blag vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo lahko povzroči omotico. Priporočljivo je počakati, da vidite, kako se boste po prejemu zdravila Grastofil počutili, preden začnete voziti ali upravljati stroje.

Zdravilo Grastofil vsebuje sorbitol

Zdravilo Grastofil vsebuje 50 mg sorbitola na mililiter.

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Zdravilo Grastofil vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Grastofil napolnjena injekcijska brizga vsebuje suho naravno gumo

Pokrovček za iglo napolnjene injekcijske brizge vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Grastofil

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajni odmerek zdravila Grastofil je odvisen od vaše bolezni in telesne mase. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Grastofil morate uporabiti.

Odmerek

Zdravilo Grastofil in nevtropenija (nizko število vrste belih krvnih celic), povezana s kemoterapijo

Običajni odmerek je 0,5 milijonov enot (5 mikrogramov) na kilogram telesne mase vsak dan. Če na primer tehtate 60 kilogramov, bo vaš dnevni odmerek 30 milijonov enot (300 mikrogramov). Vaše zdravljenje z zdravilom Grastofil bo običajno trajalo približno 14 dni. Vendar pa je pri nekaterih vrstah obolenj potrebno tudi daljše zdravljenje, ki lahko traja do enega meseca.

Zdravilo Grastofil in presaditev kostnega mozga

Običajni začetni odmerek je 1 milijon enot (10 mikrogramov) na kilogram telesne mase vsak dan v obliki infuzije. Če na primer tehtate 60 kilogramov, bo vaš dnevni odmerek 60 milijonov enot (600 mikrogramov). Običajno boste prejeli prvi odmerek zdravila Grastofil vsaj 24 ur po kemoterapiji in vsaj 24 ur po presaditvi kostnega mozga. Potem bo morda zdravnik opravil krvno preiskavo, da ugotovi, kako dobro deluje zdravljenje in kako dolgo naj traja.

Zdravilo Grastofil in huda kronična nevtropenija (nizko število vrste belih krvnih celic)

Običajni začetni odmerek je med 0,5 milijonov enot (5 mikrogramov) in 1,2 milijonoma enot (12 mikrogramov) na kilogram telesne mase vsak dan, v enem ali deljenih odmerkih. Potem bo morda zdravnik opravil krvno preiskavo, da ugotovi, kako dobro deluje zdravljenje z zdravilom Grastofil, in da bo določil za vas najprimernejši odmerek. Pri nevtropeniji je potrebno dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Grastofil.

Zdravilo Grastofil in nevtropenija (nizko število vrste belih krvnih celic) pri bolnikih, okuženih s HIV

Običajni začetni odmerek je med 0,1 milijon enot (1 mikrogram) in 0,4 milijoni enot (4 mikrogrami) na kilogram telesne mase vsak dan. Vaš zdravnik bo redno izvajal krvne preiskave, da ugotovi, kako dobro deluje zdravljenje z zdravilom Grastofil. Ko se število belih krvničk v vaši krvi vrne na običajno, je možno pogostnost uporabe zdravila zmanjšati na manj kot enkrat dnevno. Morda bo za vzdrževanje normalnega števila belih krvničk v vaši krvi potrebno dolgoročno zdravljenje z zdravilom Grastofil.

Zdravilo Grastofil in presaditev matičnih celic iz periferne krvi (matične celice, zbrane v krvi, ki se uporabljajo za presaditev kostnega mozga)

Če matične celice darujete zase, je običajni odmerek 0,5 milijonov enot (5 mikrogramov) do 1 milijona enot (10 mikrogramov) na kilogram telesne mase vsak dan. Zdravljenje z zdravilom Grastofil bo trajalo do 2 tedna. Vaš zdravnik bo redno izvajal krvne preiskave, da ugotovi najboljši čas za odvzem matičnih celic. Če darujete matične celice za drugo osebo, potem je običajni odmerek na kilogram telesne mase 1 milijon enot (10 mikrogramov) vsak dan. Zdravljenje z zdravilom Grastofil bo trajalo 4 do 5 dni. Vaš zdravnik bo redno izvajal krvne preiskave, da ugotovi najboljši čas za odvzem matičnih celic.

Kako se daje zdravilo Grastofil

Zdravilo Grastofil se običajno daje vsakodnevno z injekcijo v tkivo tik pod kožo (znano kot subkutana injekcija). Daje se lahko tudi s počasnim injiciranjem v veno (znano kot intravensko infundiranje).

Če zdravilo prejimate v obliki subkutane injekcije, vam bo zdravnik morda predlagal, da se naučite, kako si injekcijo date sami. Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bo dala navodila, kako se to opravi (glejte spodnje podatke o navodilih za injiciranje zdravila Grastofil). Brez ustreznega usposabljanja si zdravila ne poskušajte injicirati sami. Nekatere informacije, ki jih potrebujete, najdete na koncu tega navodila, vendar morate za pravilno zdravljenje vaše bolezni tesno in stalno sodelovati z zdravnikom.

Kako dolgo bom moral uporabljati zdravilo Grastofil?

Zdravilo Grastofil boste morali uporabljati, dokler se vam število belih krvnih celic ne normalizira. Z rednimi krvnimi preiskavami bodo spremljali število belih krvnih celic v telesu. Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate uporabljati zdravilo Grastofil.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Grastofil se uporablja za zdravljenje otrok in mladostnikov, ki prejemajo kemoterapijo ali imajo zelo malo belih krvnih celic (nevtropenijo). Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih, ki prejemajo kemoterapijo, je enako kot pri odraslih.

Navodila za injiciranje zdravila Grastofil

To poglavje vsebuje informacije o tem, kako si dati injekcijo zdravila Grastofil.

Pomembno: ne poskušajte si dati injekcije, če prej niste bili deležni usposabljanja s strani vašega zdravnika ali medicinske sestre.

Grastofil se vbrizga v tkivo tik pod kožo. To je t.i. subkutana injekcija.

Oprema, ki jo potrebujete

Za samoinjiciranje subkutane injekcije boste potrebovali:

- novo napolnjeno injekcijsko brizgo Grastofil in
- alkoholne krpice ali podobno.

Kaj moram narediti, preden si dam podkožno injekcijo Grastofil?

1. Odstranite brizgo iz hladilnika. Pustite brizgo na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C) približno 30 minut ali nežno držite napolnjeno brizgo v roki za nekaj minut. Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ne segrevajte zdravila Grastofil na noben drug način (na primer, ne segrevajte ga v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
2. Ne stresajte napolnjene brizge.
3. Ne odstranite pokrovčka igle, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
4. Temeljito si umijte roke.
5. Poiščite udobno, dobro osvetljeno, čisto površino in nanjo položite vso opremo, ki jo potrebujete, da je na dosegu roke.

Kako pripraviti svojo injekcijo zdravila Grastofil?

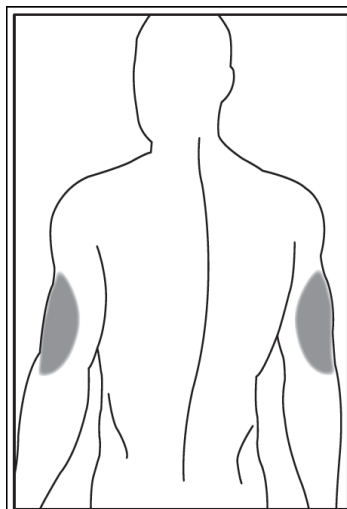
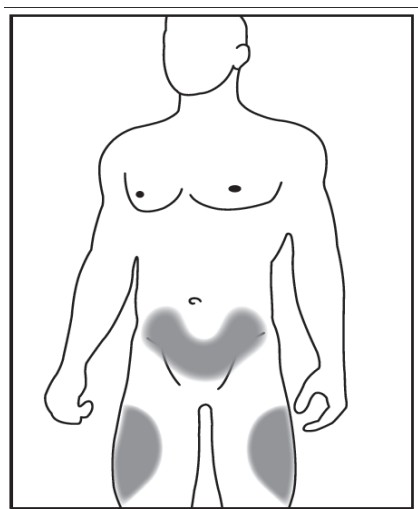
Predn boste injicirali zdravilo Grastofil morate narediti naslednje:

1. Da ne boste zvilili igle, previdno potegnite pokrovček igle, ne da bi ga zavrteli.
2. Ne dotikajte se igle in ne pritiskajte na bat.
3. V napoljnjeni injekcijski brizgi lahko opazite majhen zračni mehurček. Pred injiciranjem vam zračnega mehurčka ni treba odstraniti. Injiciranje raztopine z zračnim mehurčkom je neškodljivo.
4. Injekcijska brizga z zdravilom Grastofil ima na telesu zarisano merilo. Injekcijsko brizgo držite tako, da je igla obrnjena navzgor. Bat potisnite počasi navzgor do številke (v ml), ki ustreza odmerku zdravila Grastofil, ki vam ga je predpisal zdravnik.
5. Zdaj lahko uporabite napolnjeno injekcijsko brizgo.

Kam naj si dam injekcijo?

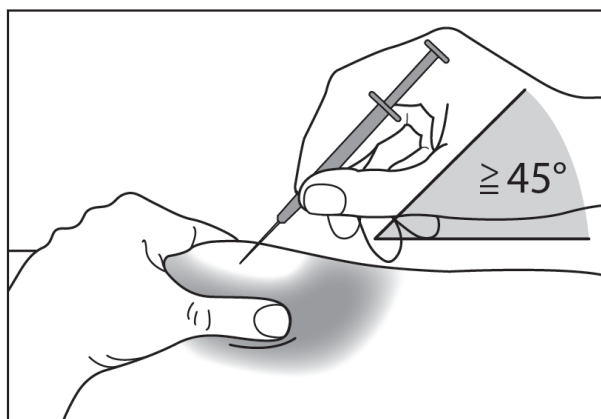
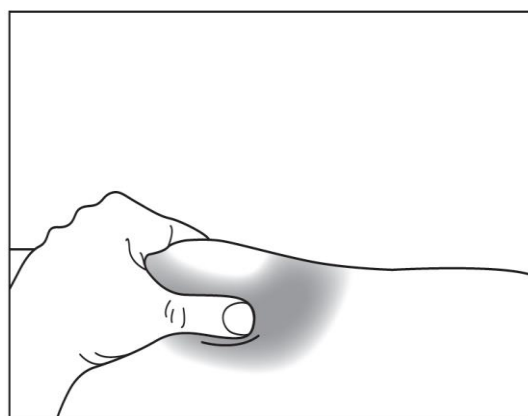
Najboljši mesti za injiciranje sta zgornji del stegen in trebuh. Če vam nekdo drug pomaga z injiciranjem, lahko injicira tudi v zadnji del roke.

V primeru, da opazite rdeče ali vneto območje, lahko zamenjate mesto injiciranja.



Kako naj si dam injekcijo?

1. Razkužite kožo z alkoholno krpico in primite (brez stiskanja) kožo s palcem in kazalcem.
2. Iglo dajte popolnoma v kožo, kot vam je pokazala medicinska sestra ali zdravnik.
3. Nekoliko izvlecite bat, da preverite, da krvna žila v koži ni bila predrta. Če vidite kri v brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vstavite na drugem mestu.
4. Potisnite bat s počasnim in stalnim pritiskom in pri tem konstantno držite kožo, dokler ni brizga prazna.
5. Odstranite iglo in spustite kožo. Na uporabljeno iglo ne natikajte pokrovčka, da se po nesreči ne vbodete.
6. Če opazite kapljico krvi, jo nežno obrišite z bombažno vato ali robčkom. Ne drgnite na mestu injiciranja. Če je potrebno, ga lahko pokrijete z obližem.
7. Vsako brizgo uporabite le za eno injiciranje. Zdravila Grastofil, ki lahko ostane v brizgi, ne uporabljajte.



Ne pozabite: če imate kakršne koli težave, prosite zdravnika ali medicinsko sestro za pomoč in nasvet.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Grastofil, kot bi smeli

Če ste uporabili več zdravila Grastofil, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Grastofil

Če si pozabite injicirati zdravilo, se čimprej obrnite na zdravnika.

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeno injiciranje. S svojim zdravnikom se posvetujte o tem, kdaj morate injicirati naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem **takoj povejte zdravniku**, če:

- se pri vas pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, oteklostjo obraza (anafilaksa), kožnim izpuščajem, srbečim izpuščajem (urtikarija), oteklostjo obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela (angioedem) in kratko sapo (dispneja).
- se pojavi kašelj, zvišana telesna temperatura ali težave z dihanjem (dispneja), je to lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome).
- se vam pojavi poškodba ledvic (glomerulonefritis). Poškodba ledvic se je pojavila pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim. Zdravnika takoj pokličite, če se vam pojavi otekanje obraza ali gležnjev, kri v urinu ali rjavo obarvan urin ali če opazite, da urinirate manj kot običajno.
- opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacijo naslednjih neželenih učinkov:
 - otekanje ali zabuhlost, ki lahko nastopita v povezavi z zmanjšano pogostostjo uriniranja, težave z dihanjem, otekanje trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se ponavadi razvijajo zelo hitro.Lahko gre za simptome stanja, ki se imenuje sindrom povečane prepustnosti kapilar in povzroči uhajanje krvi iz drobnih krvnih žil v vaše telo ter zahteva nujno medicinsko pomoč.
- imate kombinacijo katerih od naslednjih simptomov:
 - zvišana telesna temperatura ali tresenje ali občutek mrazu, hiter srčni utrip, zmedenost ali dezorientiranost, zasoplost, izjemne bolečine ali nelagodje in lepljiva ali potna koža.

To so lahko simptomi stanja, imenovanega "sepsa" (tudi "zastrupitev krvi"), resne okužbe z vnetnim odzivom celega telesa, ki je lahko smrtno nevarna in jo je treba urgentno zdraviti.

- začutite bolečino v levem zgornjem delu trebuha (abdomna), bolečino pod levim delom prsnega koša ali na vrhu rame, saj morda obstajajo težave z vranico (povečanje vranice (splenomegalija) ali raztrganje vranice).
- se zdravite zaradi hude kronične nevtropenije in imate kri v urinu (hematurija). Zdravnik bo morda redno opravljal preiskave urina, če se pri vas pojavlja ta neželeni učinek ali če v urinu odkrije beljakovine (proteinurija).

Pogost neželeni učinek zdravila Grastofil so bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletne bolečine), ki jih je mogoče olajšati z jemanjem običajnih protibolečinskih zdravil (analgetikov). Pri bolnikih, pri katerih poteka presaditev matičnih celic ali kostnega mozga, se lahko pojavi bolezen presadka proti gostitelju (GvHD - Graft versus host disease); to je reakcija celic darovalca proti bolniku, ki prejme presadek; znaki in simptomi vključujejo izpuščaj na dlaneh ali podplatih ter razjede in vnetja v ustih, na črevesju, jetrih, koži ali očeh, pljučih, nožnici in sklepih.

Pri zdravih darovalcih matičnih celic so opazili povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza), zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost vaše krvi za strjevanje (trombocitopenija), zato bo to spremljal zdravnik.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija)

- nizko število rdečih krvnih celic (anemija)
- glavobol
- driska
- bruhanje
- navzea
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las (alopecija)
- utrujenost (izčrpanost)
- občutljivost in otekanje sluznice prebavil, ki poteka od ust do zadnjika (sluznično vnetje)
- zvišana telesna temperatura (pireksija)

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje pljuč (bronhitis)
- okužba zgornjih dihal
- okužba sečil
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- zmanjšan občutek za čutenje, zlasti na koži (hipestezija)
- mravljinčenje ali odrevenelost v dlaneh ali stopalih (parestezija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- bolečine v ustih in žrelu (orofaringealne bolečine)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- zaprtje
- bolečina v ustih
- povečanje jeter (hepatomegalija)
- izpuščaj
- rdečina kože (eritem)
- mišični krč
- bolečine pri uriniranju (dizurija)
- bolečina v prsnem košu
- bolečina
- splošna oslabeledost (astenija)
- splošno slabo počutje
- oteklost dlani in stopal (periferni edem)
- zvišane ravni nekaterih encimov v krvi
- spremenjena krvna slika
- reakcije na transfuzijo

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza)
- alergijske reakcije (preobčutljivost na zdravilo)
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (bolezen presadka proti gostitelju)
- zvišane ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin (hiperurikemijo)
- poškodovanje jeter zaradi blokade majhnih žil v jetrih (venookluzivna bolezen)
- težave s pljuči kar povzroči zasoplost (dihalna odpoved)
- oteklost in/ali tekočina v pljučih (pljučni edem)
- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen)
- nenormalni rentgenski izvidi pljuč (pljučni infiltrati)
- krvavitev iz pljuč (pljučna krvavitev)
- pomanjkanje absorpcije kisika v pljučih (hipoksija)
- buličast kožni izpuščaj (makulo-papularni izpuščaj)

- bolezen, zaradi katere se manjša gostota kosti, ki zato postajajo šibke, krhkejše in bolj nagnjene k zlomom (osteoporoza)
- reakcija na mestu injiciranja

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- hude bolečine v kosteh, prsnem košu, črevesju ali sklepih (srpastocelična anemija s krizo)
- nenadna življenjsko nevarna alergijska reakcija (anafilaški reakcija)
- bolečine in oteklost sklepov, podobne protinu (pseudoprotin)
- spremenjen način telesnega reguliranja tekočin v telesu, ki lahko povzroči zabuhlost (motnje volumna tekočin)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)
- boleče izbočene rane vijolične barve na okončinah in včasih na obrazu in vratu z zvišano telesno temperaturo (Sweetov sindrom)
- poslabšanje revmatoidnega artritisa
- neobičajne spremembe urina
- zmanjšana kostna gostota
- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Grastofil

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte in ne stresajte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Grastofil lahko vzamete iz hladilnika in ga pustite pri sobni temperaturi (do 25 °C) enkrat za največ 15 dni znotraj označenega roka uporabnosti. Ko je zdravilo Grastofil shranjeno pri sobni temperaturi, ga ne smete več dati nazaj v hladilnik. Brizgo zdravila Grastofil, ki so zunaj hladilnika dlje kot 15 dni, ne smete uporabiti in jih morate zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Ne uporabljajte zdravila Grastofil, če opazite, da je raztopina motna, razbarvana ali so v njej delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Grastofil

- Učinkovina je filgrastim. En ml raztopine vsebuje 60 milijonov enot (M e.) (kar ustreza 600 mikrogramom [μg]) filgrastima. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 M e. (300 μg) filgrastima v 0,5 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so ledocetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 80 in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Grastofil".

Izgled zdravila Grastofil in vsebina pakiranja

Zdravilo Grastofil je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje ali infundiranje. Na voljo je v napolnjeni injekcijski brizgi z merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge in z injekcijsko iglo. Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine.

Zdravilo Grastofil je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 in 5 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf:+45/44.85.99.99

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Eesti

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

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 (0)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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne: MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljene zdravila.

Po potrebi lahko zdravilo Grastofil razredčite v 5-odstotni raztopini glukoze. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e. (2 mikrograma) na mililiter.

Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez

delcev.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e. (15 mikrogramov) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e. (300 mikrogramov), dodati 0,2 ml 200 mg/ml (20-odstotne) raztopine humanega serumskega albumina.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Grastofil kompatibilno s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

NAVODILO ZA UPORABO

Grastofil 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi filgrastim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Grastofil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Grastofil
3. Kako uporabljati zdravilo Grastofil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Grastofil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Grastofil in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Grastofil

Zdravilo Grastofil vsebuje učinkovino filgrastim. Zdravilo Grastofil je rastni faktor belih krvnih celic (granulocitne kolonije spodbujajoči faktor) in sodi v skupino zdravil, imenovanih citokini. Rastni faktorji so beljakovine, ki naravno nastajajo v telesu, mogoče pa jih je izdelati tudi s pomočjo biotehnologije in jih uporabiti kot zdravilo. Zdravilo Grastofil deluje tako, da spodbuja kostni mozeg k proizvodnji več belih krvnih celic.

Število belih krvnih celic se lahko zmanjša (nevtropenija) iz več razlogov, povzroči pa manjšo sposobnost telesa za boj proti okužbam. Filgrastim spodbuja kostni mozeg (tkivo, kjer nastajajo nove krvne celice), da proizvaja več belih krvnih celic, ki telesu pomagajo v boju z okužbami.

Za kaj uporabljamo zdravilo Grastofil

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Grastofil, ki se uporablja za zdravljenje nevtropenije, bolezni, pri kateri telo tvori premalo nevtrofilcev. Nevtropenija je lahko dolgotrajna bolezen, pri kateri telo ne tvori dovolj nevtrofilcev, lahko pa jo povzročijo tudi zdravila za zdravljenje raka. V nekaterih primerih telo morda tvori dovolj nevtrofilcev, vendar želi zdravnik kot del zdravljenja raka povečati število določenih krvnih celic (celice CD34) zaradi odvzema. Celice se odvzamejo v postopku, imenovanem afereza. Tako odvzete celice vam bodo vrnjene po tem, ko boste prejeli zelo velike odmerke zdravila za raka, da bi se število krvnih celic hitreje vrnilo na normalne vrednosti. Zdravnik vam bo povedal, zakaj se zdravite z zdravilom Grastofil.

Zdravilo Grastofil se lahko uporablja:

- za povečanje števila belih krvnih celic po zdravljenju s kemoterapijo za pomoč pri preprečevanju okužb;
- za povečanje števila belih krvnih celic po presaditvi kostnega mozga za pomoč pri preprečevanju okužb;

- za povečanje števila belih krvnih celic, če trpite zaradi hude kronične nevtropenije, za pomoč pri preprečevanju okužb;
- pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV za pomoč pri zmanjšanju tveganja za okužbe;
- pred velikimi odmerki kemoterapije, da lahko kostni mozeg proizvaja več matičnih celic, ki jih je možno odvzeti in vam jih vrniti po zdravljenju. Odvzeti jih je možno vam ali darovalcu. Matične celice se vrnejo v kostni mozeg, kjer proizvajajo krvne celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Grastofil

Ne uporabljajte zdravila Grastofil

- če ste alergični na filgrastim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Grastofil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom zdravljenja zdravniku povejte, če imate:

- osteoporozo (bolezen kosti),
- srpastocelično anemijo, saj lahko filgrastim povzroči srpastocelično krizo.

Med zdravljenjem z zdravilom Grastofil takoj obvestite zdravnika, če:

- se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaji, srbečica ali koprivnica na koži, oteklost obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, sopenje ali težave z dihanjem, saj so lahko to znaki hude alergijske reakcije (preobčutljivosti),
- se vam pojavi otekanje obraza ali gležnjev, kri v urinu, rjavo obarvan urin ali če opazite, da urinirate manj kot običajno (glomerulonefritis),
- začutite bolečino v levem zgornjem delu trebuha (abdomna), bolečino pod levim delom prsnega koša ali na vrhu leve rame (to so lahko simptomi povečane vranice (splenomegalija) ali možnega raztrganja vranice),
- opazite neobičajno krvavitev ali modrice (to so lahko simptomi zmanjšanja števila trombocitov (trombocitopenija), z zmanjšano sposobnostjo strjevanja krvi),

Pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih so redko poročali o vnetju aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu). Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Povejte zdravniku, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Izguba odziva na filgrastim

Če se pojavi izguba odziva ali neuspeh pri vzdrževanju odziva na zdravljenje s filgrastimom, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem, ali so se pri vas razvila protitelesa, ki nevtralizirajo aktivnost filgrastima.

Zdravnik vas bo morda bolj natančno spremljal, glejte poglavje 4 navodila za uporabo.

Če ste bolnik s hudo kronično nevtropenijo, obstaja morda tveganje za razvoj krvnega raka (levkemija, mielodisplastični sindrom (MDS)). O vašem tveganju za razvoj krvnega raka in preiskavah, ki jih je treba opraviti, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če se pri vas razvije krvni rak ali je verjetno, da se bo, zdravila Grastofil ne smete uporabljati, razen če vam tako naroči vaš zdravnik.

Če ste darovalec matičnih celic, morate biti stari med 16 in 60 leti.

Pri drugih zdravilih, ki spodbujajo bele krvne celice, bodite posebno previdni

Zdravilo Grastofil je ena skupina zdravil, ki spodbujajo nastajanje belih krvnih celic. Vaš zdravstveni delavec mora vedno natančno zabeležiti, katero zdravilo uporabljate.

Druga zdravila in zdravilo Grastofil

Zdravila Grastofil ne smete prejeti 24 ur pred kemoterapijo in 24 ur po njej.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Grastofil pri nosečnicah ali ženskah, ki dojijo, niso preučevali.

Pomembno je, da zdravniku poveste:

- če ste noseči ali dojite,
- menite, da bi lahko bili noseči ali
- načrtujete zanositev.

Če med zdravljenjem z zdravilom Grastofil zanosite, to povejte zdravniku.

Če uporabljate zdravilo Grastofil morate prenehati z dojenjem, razen če vam zdravnik naroči drugače.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Grastofil ima lahko blag vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo lahko povzroči omotico. Priporočljivo je počakati, da vidite, kako se boste po prejemu zdravila Grastofil počutili, preden začnete voziti ali upravljati stroje.

Zdravilo Grastofil vsebuje sorbitol

Zdravilo Grastofil vsebuje 50 mg sorbitola na mililiter.

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Zdravilo Grastofil vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Grastofil napolnjena injekcijska brizga vsebuje suho naravno gumo

Pokrovček za iglo napolnjene injekcijske brizge vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Grastofil

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Običajni odmerek zdravila Grastofil je odvisen od vaše bolezni in telesne mase. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Grastofil morate uporabiti.

Odmerek

Zdravilo Grastofil in nevtropenija (nizko število vrste belih krvnih celic), povezana s kemoterapijo

Običajni odmerek je 0,5 milijonov enot (5 mikrogramov) na kilogram telesne mase vsak dan. Če na primer tehtate 60 kilogramov, bo vaš dnevni odmerek 30 milijonov enot (300 mikrogramov). Vaše zdravljenje z zdravilom Grastofil bo običajno trajalo približno 14 dni. Vendar pa je pri nekaterih vrstah obolenj potrebno tudi daljše zdravljenje, ki lahko traja do enega meseca.

Zdravilo Grastofil in presaditev kostnega mozga

Običajni začetni odmerek je 1 milijon enot (10 mikrogramov) na kilogram telesne mase vsak dan v obliki infuzije. Če na primer tehtate 60 kilogramov, bo vaš dnevni odmerek 60 milijonov enot (600 mikrogramov). Običajno boste prejeli prvi odmerek zdravila Grastofil vsaj 24 ur po kemoterapiji in vsaj 24 ur po presaditvi kostnega mozga. Potem bo morda zdravnik opravil krvno preiskavo, da ugotovi, kako dobro deluje zdravljenje in kako dolgo naj traja.

Zdravilo Grastofil in huda kronična nevtropenija (nizko število vrste belih krvnih celic)

Običajni začetni odmerek je med 0,5 milijonov enot (5 mikrogramov) in 1,2 milijonoma enot (12 mikrogramov) na kilogram telesne mase vsak dan, v enem ali deljenih odmerkih. Potem bo morda zdravnik opravil krvno preiskavo, da ugotovi, kako dobro deluje zdravljenje z zdravilom Grastofil, in da bo določil za vas najprimernejši odmerek. Pri nevtropeniji je potrebno dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Grastofil.

Zdravilo Grastofil in nevtropenija (nizko število vrste belih krvnih celic) pri bolnikih, okuženih s HIV

Običajni začetni odmerek je med 0,1 milijon enot (1 mikrogram) in 0,4 milijoni enot (4 mikrogrami) na kilogram telesne mase vsak dan. Vaš zdravnik bo redno izvajal krvne preiskave, da ugotovi, kako dobro deluje zdravljenje z zdravilom Grastofil. Ko se število belih krvničk v vaši krvi vrne na običajno, je možno pogostnost uporabe zdravila zmanjšati na manj kot enkrat dnevno. Morda bo za vzdrževanje normalnega števila belih krvničk v vaši krvi potrebno dolgoročno zdravljenje z zdravilom Grastofil.

Zdravilo Grastofil in presaditev matičnih celic iz periferne krvi (matične celice, zbrane v krvi, ki se uporabljajo za presaditev kostnega mozga)

Če matične celice darujete zase, je običajni odmerek 0,5 milijonov enot (5 mikrogramov) do 1 milijona enot (10 mikrogramov) na kilogram telesne mase vsak dan. Zdravljenje z zdravilom Grastofil bo trajalo do 2 tedna. Vaš zdravnik bo redno izvajal krvne preiskave, da ugotovi najboljši čas za odvzem matičnih celic. Če darujete matične celice za drugo osebo, potem je običajni odmerek na kilogram telesne mase 1 milijon enot (10 mikrogramov) vsak dan. Zdravljenje z zdravilom Grastofil bo trajalo 4 do 5 dni. Vaš zdravnik bo redno izvajal krvne preiskave, da ugotovi najboljši čas za odvzem matičnih celic.

Kako se daje zdravilo Grastofil

Zdravilo Grastofil se običajno daje vsakodnevno z injekcijo v tkivo tik pod kožo (znano kot subkutana injekcija). Daje se lahko tudi s počasnim injiciranjem v veno (znano kot intravensko infundiranje). Če zdravilo prejimate v obliki subkutane injekcije, vam bo zdravnik morda predlagal, da se naučite, kako si injekcijo date sami. Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bo dala navodila, kako se to opravi (glejte spodnje podatke o navodilih za injiciranje zdravila Grastofil). Brez ustreznega usposabljanja si zdravila ne poskušajte injicirati sami. Nekatere informacije, ki jih potrebujete, najdete na koncu tega navodila, vendar morate za pravilno zdravljenje vaše bolezni tesno in stalno sodelovati z zdravnikom.

Kako dolgo bom moral uporabljati zdravilo Grastofil?

Zdravilo Grastofil boste morali uporabljati, dokler se vam število belih krvnih celic ne normalizira. Z rednimi krvnimi preiskavami bodo spremljali število belih krvnih celic v telesu. Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate uporabljati zdravilo Grastofil.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Grastofil se uporablja za zdravljenje otrok in mladostnikov, ki prejemajo kemoterapijo ali imajo zelo malo belih krvnih celic (nevtropenijo). Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih, ki prejemajo kemoterapijo, je enako kot pri odraslih.

Navodila za injiciranje zdravila Grastofil

To poglavje vsebuje informacije o tem, kako si dati injekcijo zdravila Grastofil.

Pomembno: ne poskušajte si dati injekcije, če prej niste bili deležni usposabljanja s strani vašega zdravnika ali medicinske sestre.

Grastofil se vbrizga v tkivo tik pod kožo. To je t.i. subkutana injekcija.

Oprema, ki jo potrebujete

Za samoinjiciranje subkutane injekcije boste potrebovali:

- novo napolnjeno injekcijsko brizgo Grastofil in
- alkoholne krpice ali podobno.

Kaj moram narediti, preden si dam podkožno injekcijo Grastofil?

1. Odstranite brizgo iz hladilnika. Pustite brizgo na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C) približno 30 minut ali nežno držite napolnjeno brizgo v roki za nekaj minut. Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ne segrevajte zdravila Grastofil na noben drug način (na primer, ne segrevajte ga v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
2. Ne stresajte napolnjene brizge.
3. Ne odstranite pokrovčka igle, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
4. Temeljito si umijte roke.
5. Poiščite udobno, dobro osvetljeno, čisto površino in nanjo položite vso opremo, ki jo potrebujete, da je na dosegu roke.

Kako pripraviti svojo injekcijo zdravila Grastofil?

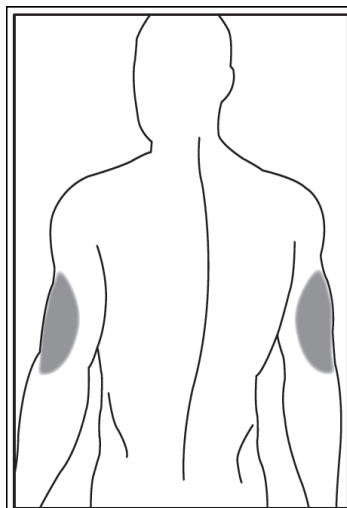
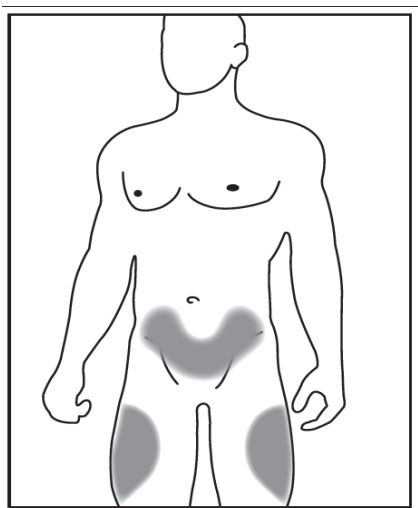
Preden boste injicirali zdravilo Grastofil morate narediti naslednje:

1. Da ne boste zvilili igle, previdno potegnite pokrovček igle, ne da bi ga zavrteli.
2. Ne dotikajte se igle in ne pritiskajte na bat.
3. V napoljnjeni injekcijski brizgi lahko opazite majhen zračni mehurček. Pred injiciranjem vam zračnega mehurčka ni treba odstraniti. Injiciranje raztopine z zračnim mehurčkom je neškodljivo.
4. Injekcijska brizga z zdravilom Grastofil ima na telesu zarisano merilo. Injekcijsko brizgo držite tako, da je igla obrnjena navzgor. Bat potisnite počasi navzgor do številke (v ml), ki ustreza odmerku zdravila Grastofil, ki vam ga je predpisal zdravnik.
5. Zdaj lahko uporabite napolnjeno injekcijsko brizgo.

Kam naj si dam injekcijo?

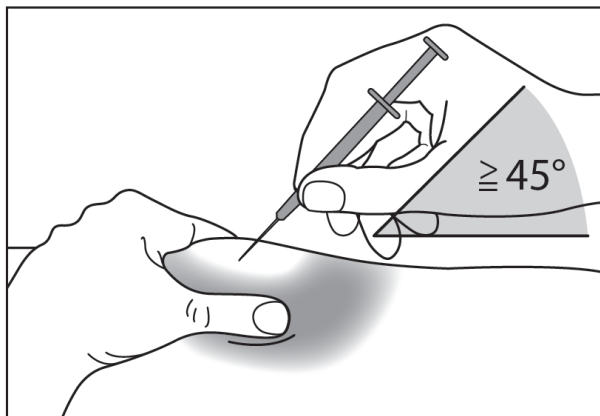
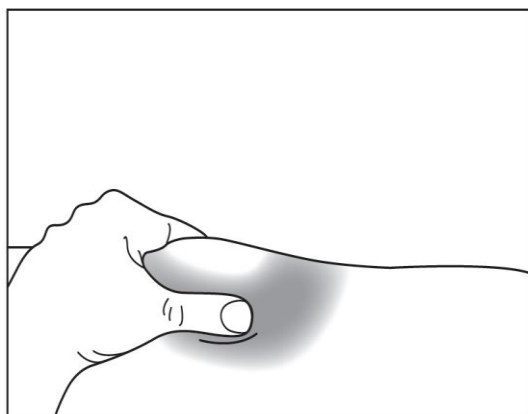
Najboljši mesti za injiciranje sta zgornji del stegen in trebuh. Če vam nekdo drug pomaga z injiciranjem, lahko injicira tudi v zadnji del roke.

V primeru, da opazite rdeče ali vneto območje, lahko zamenjate mesto injiciranja.



Kako naj si dam injekcijo?

1. Razkužite kožo z alkoholno krpico in primite (brez stiskanja) kožo s palcem in kazalcem.
2. Iglo dajte popolnoma v kožo, kot vam je pokazala medicinska sestra ali zdravnik.
3. Nekoliko izvlecite bat, da preverite, da krvna žila v koži ni bila predrta. Če vidite kri v brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vstavite na drugem mestu.
4. Potisnite bat s počasnim in stalnim pritiskom in pri tem konstantno držite kožo, dokler ni brizga prazna.
5. Odstranite iglo in spustite kožo. Na uporabljeno iglo ne natikajte pokrovčka, da se po nesreči ne vbodete.
6. Če opazite kapljico krvi, jo nežno obrišite z bombažno vato ali robčkom. Ne drgnite na mestu injiciranja. Če je potrebno, ga lahko pokrijete z obližem.
7. Vsako brizgo uporabite le za eno injiciranje. Zdravila Grastofil, ki lahko ostane v brizgi, ne uporabljajte.



Ne pozabite: če imate kakršne koli težave, prosite zdravnika ali medicinsko sestro za pomoč in nasvet.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Grastofil, kot bi smeli

Če ste uporabili več zdravila Grastofil, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Grastofil

Če si pozabite injicirati zdravilo, se čimprej obrnite na zdravnika.

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeno injiciranje. S svojim zdravnikom se posvetujte o tem, kdaj morate injicirati naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem **takoj povejte zdravniku**, če:

- se pri vas pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, oteklostjo obraza (anafilaksa), kožnim izpuščajem, srbečim izpuščajem (urtikarija), oteklostjo obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela (angioedem) in kratko sapo (dispneja).
- se pojavi kašelj, zvišana telesna temperatura ali težave z dihanjem (dispneja), je to lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome).
- se vam pojavi poškodba ledvic (glomerulonefritis). Poškodba ledvic se je pojavila pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim. Zdravnika takoj pokličite, če se vam pojavi otekanje obraza ali gležnjev, kri v urinu ali rjavo obarvan urin ali če opazite, da urinirate manj kot običajno.
- opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacijo naslednjih neželenih učinkov:
 - otekanje ali zabuhlost, ki lahko nastopita v povezavi z zmanjšano pogostostjo uriniranja, težave z dihanjem, otekanje trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se ponavadi razvijajo zelo hitro.

Lahko gre za simptome stanja, ki se imenuje sindrom povečane prepustnosti kapilar in povzroči uhajanje krvi iz drobnih krvnih žil v vaše telo ter zahteva nujno medicinsko pomoč.

- imate kombinacijo katerih od naslednjih simptomov:
 - zvišana telesna temperatura ali tresenje ali občutek mrazu, hiter srčni utrip, zmedenost ali dezorientiranost, zasoplost, izjemne bolečine ali nelagodje in lepljiva ali potna koža.
- To so lahko simptomi stanja, imenovanega "sepsa" (tudi "zastrupitev krvi"), resne okužbe z vnetnim odzivom celega telesa, ki je lahko smrtno nevarna in jo je treba urgentno zdraviti.
- začutite bolečino v levem zgornjem delu trebuha (abdomna), bolečino pod levim delom prsnega koša ali na vrhu rame, saj morda obstajajo težave z vranico (povečanje vranice (splenomegalija) ali raztrganje vranice).
 - se zdravite zaradi hude kronične nevtropenije in imate kri v urinu (hematurija). Zdravnik bo morda redno opravljal preiskave urina, če se pri vas pojavlja ta neželeni učinek ali če v urinu odkrije beljakovine (proteinurija).

Pogost neželeni učinek zdravila Grastofil so bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletne bolečine), ki jih je mogoče olajšati z jemanjem običajnih protibolečinskih zdravil (analgetikov). Pri bolnikih, pri katerih poteka presaditev matičnih celic ali kostnega mozga, se lahko pojavi bolezen presadka proti gostitelju (GvHD - Graft versus host disease); to je reakcija celic darovalca proti bolniku, ki prejme presadek; znaki in simptomi vključujejo izpuščaj na dlaneh ali podplatih ter razjede in vnetja v ustih, na črevesju, jetrih, koži ali očeh, pljučih, nožnici in sklepih.

Pri zdravih darovalcih matičnih celic so opazili povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza), zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost vaše krvi za strjevanje (trombocitopenija), zato bo to spremljal zdravnik.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija)
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija)
- glavobol
- driska
- bruhanje
- navzea
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las (alopecija)
- utrujenost (izčrpanost)
- občutljivost in otekanje sluznice prebavil, ki poteka od ust do zadnjika (sluznično vnetje)
- zvišana telesna temperatura (pireksija)

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje pljuč (bronhitis)
- okužba zgornjih dihal
- okužba sečil
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- zmanjšan občutek za čutenje, zlasti na koži (hipestezija)
- mravljinčenje ali odrevenelost v dlaneh ali stopalih (parestezija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- bolečine v ustih in žrelu (orofaringealne bolečine)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- zaprtje
- bolečina v ustih
- povečanje jeter (hepatomegalija)
- izpuščaj
- rdečina kože (eritem)
- mišični krč
- bolečine pri uriniranju (dizurija)
- bolečina v prsnem košu
- bolečina
- splošna oslabeledost (astenija)
- splošno slabo počutje
- oteklost dlani in stopal (periferni edem)
- zvišane ravni nekaterih encimov v krvi
- spremenjena krvna slika
- reakcije na transfuzijo

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza)
- alergijske reakcije (preobčutljivost na zdravilo)
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (bolezen presadka proti gostitelju)
- zvišane ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin (hiperurikemijo)
- poškodovanje jeter zaradi blokade majhnih žil v jetrih (venookluzivna bolezen)
- težave s pljuči kar povzroči zasoplost (dihalna odpoved)
- oteklost in/ali tekočina v pljučih (pljučni edem)
- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen)
- nenormalni rentgenski izvidi pljuč (pljučni infiltrati)
- krvavitev iz pljuč (pljučna krvavitev)
- pomanjkanje absorpcije kisika v pljučih (hipoksija)

- buličast kožni izpuščaj (makulo-papularni izpuščaj)
- bolezen, zaradi katere se manjša gostota kosti, ki zato postajajo šibke, krhkejše in bolj nagnjene k zlomom (osteoporoza)
- reakcija na mestu injiciranja

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- hude bolečine v kosteh, prsnem košu, črevesju ali sklepih (srpastocelična anemija s krizo)
- nenadna življenjsko nevarna alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- bolečine in oteklost sklepov, podobne protinu (pseudoprotin)
- spremenjen način telesnega reguliranja tekočin v telesu, ki lahko povzroči zabuhlost (motnje volumna tekočin)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)
- boleče izbočene rane vijolične barve na okončinah in včasih na obrazu in vratu z zvišano telesno temperaturo (Sweetov sindrom)
- poslabšanje revmatoidnega artritisa
- neobičajne spremembe urina
- zmanjšana kostna gostota
- Vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Grastofil

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte in ne stresajte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Grastofil lahko vzamete iz hladilnika in ga pustite pri sobni temperaturi (do 25 °C) enkrat za največ 15 dni znotraj označenega roka uporabnosti. Ko je zdravilo Grastofil shranjeno pri sobni temperaturi, ga ne smete več dati nazaj v hladilnik. Brizgo zdravila Grastofil, ki so zunaj hladilnika dlje kot 15 dni, ne smete uporabiti in jih morate zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Ne uporabljajte zdravila Grastofil, če opazite, da je raztopina motna, razbarvana ali so v njej delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Grastofil

- Učinkovina je filgrastim. En ml raztopine vsebuje 60 milijonov enot (M e.) (kar ustreza 600 mikrogramom [µg]) filgrastima. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 M e. (480 µg) filgrastima v 0,5 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so ledocetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Grastofil".

Izgled zdravila Grastofil in vsebina pakiranja

Zdravilo Grastofil je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje ali infundiranje. Na voljo je v napolnjeni injekcijski brizgi z merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge in z injekcijsko iglo. Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine.

Zdravilo Grastofil je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 in 5 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tlf:+45/44.85.99.99

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Eesti

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

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

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Tel:+ 386 (0)1 589 67 10

Slovenská republika

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

Suomi

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne: MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Po potrebi lahko zdravilo Grastofil razredčite v 5-odstotni raztopini glukoze. Raztopine ni nikoli

priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e. (2 mikrograma) na mililiter.

Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez delcev.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e. (15 mikrogramov) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e. (300 mikrogramov), dodati 0,2 ml 200 mg/ml (20-odstotne) raztopine humanega serumskega albumina.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Grastofil kompatibilno s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.