

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut (MÜ)/300 mikrogrammi filgrastiimi 0,5 ml (0,6 mg/ml) süste-/infusioonilahuses.

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus
Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

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

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Grastofil'i tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, millel on kogemusi ravis granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Annustamine

Grastofil'i soovitatav annus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas. Grastofil'i esimene annus tuleb manustada vähemalt 24 tunni möödumisel tsütotoksilisest kemoterapiast. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 230 mikrogrammi/m²/ööpäevas (4,0...8,4 mikrogrammi/kg/ööpäevas).

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

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

Manustamisviis

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

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Annustamine

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

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

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

Manustamisviis

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

Perifeerse vere vereloometüvirakkude (*peripheral blood progenitor cells*, PBPCs) mobiliseerimiseks patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeerse vere vereloometüvirakkude autoloogne siirdamine

Annustamine

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

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

Manustamisviis

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

Grastofil'i kasutamine vereloometüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre pärast müelosupressiivset keemiaravi
Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

Vereloometüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne vereloometüvirakkude allogeenset siirdamist

Annustamine

Tervetele doonoritele manustatakse perifeerse vere vereloometüvirakkude mobiliseerimiseks Grastofil'i 4...5 järjestikusel päeval subkutaanselt annuses 1,0 MÜ/kg ööpäevas (10 mikrogrammi/kg ööpäevas). Leukafereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiptiendi kehakaalu kohta.

Manustamisviis

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

Annustamine

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

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

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

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

Manustamisviis

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

HIV-infektsiooniga patsiendid

Annustamine

Neutropeenia pöördumine

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

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

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine

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

Manustamisviis

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

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

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

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

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

Kasutamine raske kroonilise neutropeeniaga ja pahaloomulise kasvajaga lastel

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

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kõigi näidustuste korral

Ülitundlikkus

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

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

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

Glomerulonefriit

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

Kapillaaride lekke sündroom

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

Splenomegalia ja põrnarebend

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

Pahaloomuliste rakkude kasv

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

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

Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidne leukeemia

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

Äge müeloidne leukeemia

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

Trombotsütopeenia

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

Leukotsütoos

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

Immunogeensus

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

Aortiit

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

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kaasuvate haiguste korral

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulisuse (tunnuse kandlus) ja sirprakulise aneemia puhul

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

Osteoporoos

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

Erilised ettevaatusabinõud vähipatsientide puhul

Filgrastiimi ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuse ületamiseks.

Kemoteraapia suurendatud annustega seotud ohud

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

Keemiaravi toime erütrotsüütidele ja trombotsüütidele

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

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

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi (teine G-CSF-i ravim) manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (acute myeloid leukaemia, AML) tekkega rinna- ja kopsuvähiga patsientidel. Sarnast seost filgrastiimi ja MDS-i/AML-i tekke vahel ei ole täheldatud. Sellegipoolest tuleb rinna- ja kopsuvähiga patsiente jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Muud erilised ettevaatusabinõud

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

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

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

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

Erilised ettevaatusabinõud patsientidel, kellel teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Mobiliseerimine

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

Eelnev kokkupuude tsütotoksiliste ainetega

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

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

Tüvirakkude hulga määramine

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

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasi manustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannulist kemoteeraapiat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel

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

Erilised ettevaatusabinõud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

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

Vererakkude arv

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

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

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

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

Muud erilised ettevaatusabinõud

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

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

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

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

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

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

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloomulised kasvajad

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltreerivad oportunistlikud infektsioonid (nt

Mycobacterium aviumi kompleks) või pahaloomulised kasvavad (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloomulise kasvaja poolt, tuleb neutropeeniat ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloomulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole lõplikult välja selgitatud.

Kõik patsiendid

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

Imikutel ja alla 2 aasta vanustel väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Filgrastiimi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

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

Fertiilsus

Filgrastiim ei avaldanud kahjulikku toimet isas- ega emasrottide reproduktiivsusele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõrvaltoimete tabel

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

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100...< 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000...< 1/100)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis		
		Bronhiit		
		Ülemiste hingamisteede infektsioon		
		Kuseteede infektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütoopenia	Splenomegalia ^a	Leukotsütoos ^a	Põrnarebend ^a
	Aneemia ^c	Vähenenud hemoglobiinisaldus ^c		Sirprakuline aneemia koos kriisiga
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus Ülitundlikkus ravimitele ^a Transplantaat-peremehe- vastu haigus ^b	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu langus ^a	Hüperurikeemia	Glükoosisalduse vähenemine veres

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100...< 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000...< 1/100)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
		Laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres	Kusihappesisalduse suurenemine veres	Pseudopodagra ^a (pürofosfaatkaltsiumi ladestumisest põhjustatud kondrokaltsinoos) Vedelikumahu häired
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^a	Pearinglus Hüpesteesia Paresteesia		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon Hüpotensioon	Oklusiiivne veenihaius ^d	Kapillaaride lekke sündroom ^a Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Veriköha Düspnoe Köha ^a Orofarüngeaalne valu ^{a, e} Ninaverejooks	Äge respiratoorse distressi sündroom ^a Hingamis-puudulikkus ^a Kopsuturse ^a Kopsuverejooks Interstitiaalne kopsuhaigus ^a Kopsu-infiltraadid ^a Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^{a, e} Oksendamine ^{a, e} Iiveldus ^a	Suuvalu Kõhukinnisus ^e		
Maksa ja sapiteede häired		Hepatomegalia Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia ^a	Lööve ^a Erüteem	Makulopapulaarne lööve	Naha vaskuliit ^a Sweeti sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihask-skeletivalu ^c	Lihasespasmid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartriidi ägenemine
Neerude ja kusetee häired		Düsuuria	Proteinuuria	Glomerulonefriit

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100...< 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000...< 1/100)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
		Hematuuria		Kõrvalekalded uriinianalüüsi näituses
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a Limaskestade põletik ^a Pürekcia	Valu rinnas ^a Valu ^a Asteenia ^a Halb enesetunne ^e Perifeerne ödeem ^e	Süstekoha reaktsioon	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Transfusioonireaktsioon ^e		

^aVt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^bAllogeense luuüdi siirdamise järgselt on teatatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhtudest ja surmajuhudest (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

^cSh luuvalu, seljavalu, aralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelapiirkonna valu

^dNeid juhte täheldati turuletulekujärgsel perioodil patsientidel, kellel teostati luuüdi siirdamist või perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

^eKõrvalnähud, mille esinemissagedus oli suurem filgrastiimravi saavatel patsientidel võrreldes platseeboga ja mida seostati põhihaigusena esineva pahaloolumulise kasvaja või tsütotoksilise keemiaravi tüsistustega

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

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

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

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

Splenomegaalia ja põrnarebend

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

Kapillaaride lekke sündroom

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

Naha vaskuliit

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

Leukotsütoos

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

Sweeti sündroom

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

Pseudopodagra (pürofosfaatkaltsiumi ladestumisest põhjustatud kondrokaltsinoos)

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

Transplantaat-peremehe-vastu haigus

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

Lapsed

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

Filgrastiimi kasutamise kohta lastel ei ole piisavalt andmeid.

Teised patsientide erirühmad

Eakad

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

Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

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

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

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

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)

^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

Eritumine

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

Lineaarsus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Filgrastiim ei avaldanud toimet emaste ega isaste rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele.

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

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Pakendi suurused: karbid 1 või 5 süstliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

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

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

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

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/877/001

EU/1/13/877/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.10.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut (MÜ)/480 mikrogrammi filgrastiimi 0,5 ml (0,960 mg/ml) süste- või infusioonilahuses.

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

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

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Grastofil'i tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, millel on kogemusi ravis granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Annustamine

Grastofil'i soovitatav annus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas. Grastofil'i tiimi esimene annus tuleb manustada vähemalt 24 tunni möödumisel tsütotoksilisest kemoterapiast. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 230 mikrogrammi/m²/ööpäevas (4,0...8,4 mikrogrammi/kg/ööpäevas).

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

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

Manustamisviis

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

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Annustamine

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

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

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

Manustamisviis

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

Perifeerse vere vereloometüvirakkude (*peripheral blood progenitor cells*, PBPCs) mobiliseerimiseks patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeerse vere vereloometüvirakkude autoloogne siirdamine

Annustamine

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

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

Manustamisviis

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

Grastofil'i kasutamine vereloometüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre pärast müelosupressiivset keemiaravi
Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

Vereloometüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne vereloometüvirakkude allogeenset siirdamist

Annustamine

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

Manustamisviis

Grastofil'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Annustamine

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

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

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

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

Manustamisviis

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

HIV-infektsiooniga patsiendid

Annustamine

Neutropeenia pöördumine

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

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

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine

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

Manustamisviis

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

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

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

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

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

Kasutamine raske kroonilise neutropeeniaga ja pahaloolumulise kasvajaga lastel

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

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

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kõigi näidustuste korral

Ülitundlikkus

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

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

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

Glomerulonefriit

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

Kapillaaride lekke sündroom

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

Splenomegalia ja põrnarebend

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

eemaldada.

Pahaloomuliste rakkude kasv

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

Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidne leukeemia

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

Äge müeloidne leukeemia

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

Trombotsütopeenia

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

Leukotsütoos

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

Immunogeensus

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

Aortiit

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

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kaasuvate haiguste korral

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulisuse (tunnuse kandlus) ja sirprakulise aneemia puhul

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

Osteoporoos

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

Erilised ettevaatusabinõud vähipatsientide puhul

Filgrastiimi ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuse ületamiseks.

Kemoteraapia suurendatud annustega seotud ohud

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

Keemiaravi toime erütrotsüütidele ja trombotsüütidele

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

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

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi (teine G-CSF-i ravim) manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (acute myeloid leukaemia, AML) tekkega rinna- ja kopsuvähiga patsientidel. Sarnast seost filgrastiimi ja MDS-i/AML-i tekke vahel ei ole täheldatud. Sellegipoolest tuleb rinna- ja kopsuvähiga patsiente jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Muud erilised ettevaatusabinõud

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

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

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

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

Erilised ettevaatusabinõud patsientidel, kellele teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Mobiliseerimine

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

Eelnev kokkupuude tsütotoksiliste ainetega

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

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

Tüvirakkude hulga määramine

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

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselist kemoterapiat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel

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

Erilised ettevaatusabinõud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

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

Vererakkude arv

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

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

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

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

Muud erilised ettevaatusabinõud

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

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

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

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

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

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat

ega aneemiat. Kuna filgrastiimiga ravi puhul suureneb nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamise võimalus, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitatakse regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloolumulised kasvaja

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

Kõik patsiendid

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

Imikutel ja alla 2 aasta vanustel väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Filgrastiimi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

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

Fertiilsus

Filgrastiim ei avaldanud kahjulikku toimet isas- ega emasrottide reproduktiivsusele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõrvaltoimete dtabel

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

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

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100...< 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000...< 1/100)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
			Ülitundlikkus ravimitele ^a Äratõukehaigus ^b	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu langus ^a Laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres	Hüperurikeemia Kusihappesisalduse suurenemine veres	Glükoosisisalduse vähenemine veres Pseudopodagra ^a (pürofosfaatkaltsiumi ladestumisest põhjustatud kondrokaltsinosis) Vedelikumahu häired
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^a	Pearinglus Hüpesteesia Paresteesia		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon Hüpotensioon	Okluüivne veenahaigus ^d	Kapillaaride lekke sündroom ^a Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Veriköha Düspnoe Köha ^a Orofarüingeaalne valu ^{a, e} Ninaverejooks	Äge respiratoorse distressi sündroom ^a Hingamis- puudulikkus ^a Kopsuturse ^a Kopsuverejooks Interstitsiaalne kopsuhaigus ^a Kopsu- infiltraadid ^a Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^{a, e} Oksendamine ^{a, e} Iiveldus ^a	Suuvalu Kõhukinnisus ^e		
Maksa ja sapiteede häired		Hepatomegalia	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100...< 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000...< 1/100)	Harv (≥ 1/10 000... < 1/1000)
		Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Gammaglutamü ültransferaasi aktiivsuse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia ^a	Lööve ^a Erüteem	Makulopapulaar ne lööve	Naha vaskuliit ^a Sweeti sündroom (äge febriilne neutrofiilne dermatoos)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihas-skeleti valu ^c	Lihasespasmid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartri di ägenemine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Hematuuria	Proteinuuria	Glomerulonefriit Kõrvalekalded uriinianalüüsi näituses
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a Limaskestade põletik ^a Pürektsia	Valu rinnas ^a Valu ^a Asteenia ^a Halb enesetunne ^e Perifeerne ödeem ^e	Süstekoha reaktsioon	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Transfusioonireaktsioone		

^aVt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^bAllogeneense luuüdi siirdamise järgselt on teatatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhtudest ja surmajuhtudest (^avt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“)

^cSh luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelapiirkonna valu

^dNeid juhte täheldati turuletulekujärgsel perioodil patsientidel, kellel teostati luuüdi siirdamist või perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

^eKõrvalnähud, mille esinemissagedus oli suurem filgrastiimravi saavatel patsientidel võrreldes platseeboga ja mida seostati põhihaigusena esineva pahaloomulise kasvaja või tsütotoksilise keemiaravi tüsistustega

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

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

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

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

Splenomegalia ja põrnarebend

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

Kapillaaride lekke sündroom

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

Naha vaskuliit

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

Leukotsütoos

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

Sweeti sündroom

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

Pseudopodagra (pürofosfaatkaltsiumi ladestumisest põhjustatud kondrokaltsinoos)

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

Transplantaat-peremehe-vastu haigus

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

Lapsed

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

Teised patsientide erirühmad

Eakad

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

Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

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

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

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

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)

^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

Eritumine

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii subkutaanse kui intravenoosse manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumist on ligikaudu 3,5 tundi ja

kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Filgrastiimi kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist.

Lineaarsus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Filgrastiim ei avaldanud toimet emaste ega isaste rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele.

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

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Pakendi suurused: karbid 1 või 5 süstliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

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

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

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

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.10.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

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

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

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50, 95-200 Pabianice, Poola

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus

1 süstel (0,5 ml)

5 süstlit (0,5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

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

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Grastofil 30 MÜ/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

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

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus

1 süstel (0,5 ml)

5 süstlit (0,5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

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

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Grastofil 48 MÜ/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

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

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: TEAVE KASUTAJALE

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Grastofil ja milleks seda kasutatakse

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

Erinevatel põhjustel võib tekkida vere valgeliblede arvu langus (neutropeenia), mis vähendab teie organismi vastupanuvõimet nakkushaigustele (infektsioonidele). Filgrastiim stimuleerib luuüdi tootma kiiresti uusi valgeliblesid.

Grastofil'i kasutatakse:

- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast keemiaravi, et vältida infektsiooni teket;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast luuüdi siirdamist, et vältida infektsiooni teket;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks raske kroonilise neutropeenia korral, et vältida infektsioonide teket;
- kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel infektsiooniriski vähendamiseks;
- enne suureamulist keemiaravi tüvirakkude tootmise suurendamiseks luuüdis. Tüvirakud kogutakse ja siirdatakse teile tagasi pärast ravi lõppu. Need võetakse kas sobivalt doonorilt või teilt endalt. Tüvirakud lähevad tagasi luuüdisse ja toodavad uusi vererakke.

2. Mida on vaja teada enne Grastofil'i kasutamist

Grastofil'i ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

Teatage oma arstile kohe ravi ajal Grastofil'iga, kui

- ootamatult tekivad allergia nähud, nagu nahalööve, -sügelus või nõgestõbi, turse näol, huultel, keelel või teistel kehaosadel, hingeldus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni ilmingud (ülitundlikkus);
- täheldate näo või pahklude turset, verd uriinis või kui uriin värvub pruuniks või kui märkate, et urineerite harvem kui tavaliselt (glomerulonefriit);
- te tunnete valu vasakul ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või vasakus õlas (need võivad olla põrna suurenemise (splenomegalia) sümptomid või võimaliku põrnarebendi sümptomid);
- te täheldate tavatut veritsemist või verevalumite tekkimist (need võivad olla vere trombotsüütide hulga vähenemise (trombotsütoopenia) sümptomid koos vere hüübimisvõime vähenemisega);
- teil tekivad aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletiku sümptomid, mida on harvadel juhtudel esinenud vähipatsientidel ja tervetel doonoritel. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Ravivastuse puudumine filgrastiimile

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

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

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

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

Olge eriti ettevaatlik teiste ravimitega, mis stimuleerivad vere valgeliblesid

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

Muud ravimid ja Grastofil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Grastofil'i ei ole rasedatel ega imetavatel naistel uuritud.

Grastofil'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

On oluline teavitada oma arsti, kui te

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

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Grastofil sisaldab sorbitooli

Grastofil sisaldab 50 mg sorbitooli ühes milliliitris.

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

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

Grastofil sisaldab naatriumi

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

Grastofil'i süstel sisaldab kuiva naturaalsset kummi

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

3. Kuidas Grastofil'i kasutada

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

Kuidas Grastofil'i manustatakse ja kui palju ma pean seda saama?

Grastofil'i manustatakse üldjuhul igapäevase süstena otse nahaalustesse kudedesse (subkutaanne süste). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase veenisüstina (intravenoosne infusioon). Tavaannus varieerub sõltuvalt teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst annab teile teada, kui palju te peate Grastofil'i manustama.

Patsiendid, kellele siiratakse keemiaravi järgselt luuüdi:

Tavaliselt manustatakse Grastofil'i esimene annus vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi siirdamist.

Teid või teie hooldajaid saab õpetada tegema nahaaluseid süsteid, nii et saate jätkata ravi kodus. Kuid te ei tohi proovida seda teha enne, kui tervishoiutöötaja on teid nõuetekohaselt koolitanud.

Kui kaua peab Grastofil'i kasutama?

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

Kasutamine lastel

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

Grastofil'i süstimise juhend

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

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

Grastofil süstitakse nahaalusesse koesse. Seda tuntakse subkutaanse süstina.

Varustus, mida vajate

Iseendale nahaaluse süsti tegemiseks vajate:

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

Mida ma peaksin tegema enne Grastofil'i nahaalust süsti?

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

Kuidas ma valmistun Grastofil'i süstimiseks?

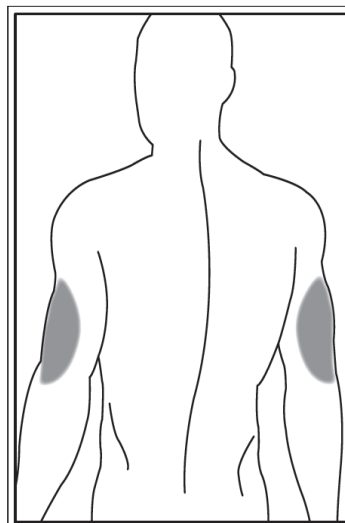
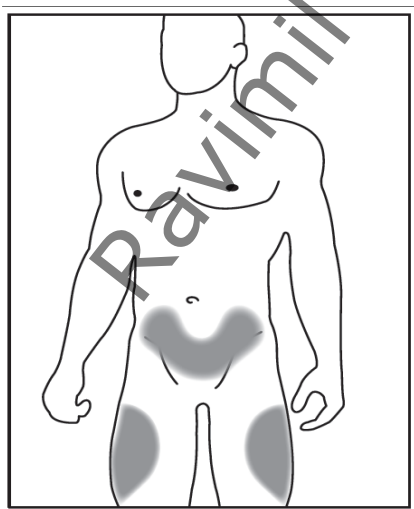
Enne Grastofil'i süstimist peate tegema järgmist:

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

Kuhu ma peaksin süstima?

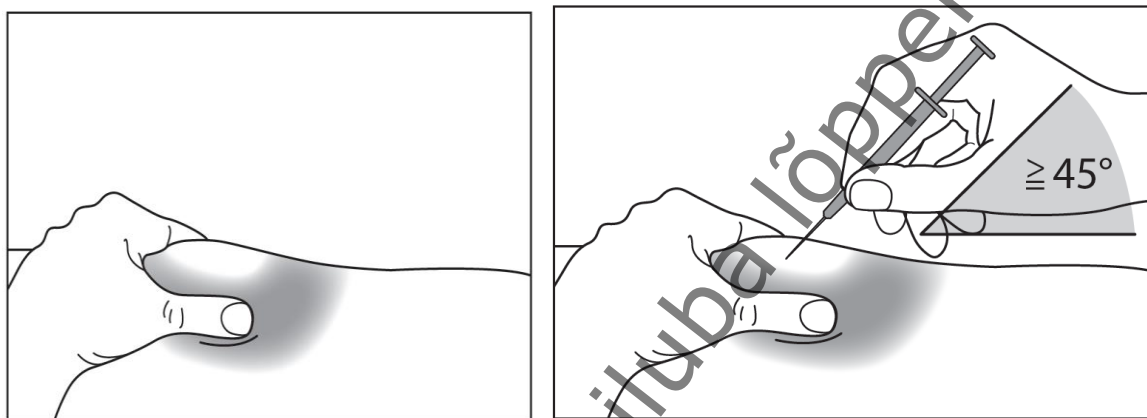
Parimad kohad süstimiseks on reie ülaosad ja kõht. Kui keegi teid süstib, saab kasutada ka õlavart.

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



Kuidas süstida?

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



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

Kui te kasutate Grastofil'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge suurendage arst poolt määratud annust. Kui te arvate, et olete süstinud Grastofil'i rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Grastofil'i kasutada

Kui te unustasite süstida või süstisite liiga vähe, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arstiga.

Ärge manustage kahekordset annust, et korvata unustatud süsti.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Grastofil'i säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida süstel karbis, valguse eest kaitstult.

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

Ärge kasutage Grastofil'i, kui täheldate hägusust või on nähtav värvimuutus või osakesi selles.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Grastofil sisaldab

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

Kuidas Grastofil välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50, 95-200 Pabianice, Poola

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud: KK/AAAA

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

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

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

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

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

PAKENDI INFOLEHT: TEAVE KASUTAJALE

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Grastofil ja milleks seda kasutatakse

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

Erinevatel põhjustel võib tekkida verevalgeliblede arvu langus (neutropeenia), mis vähendab teie organismi vastupanuvõimet nakkushaigustele (infektsioonidele). Filgrastiim stimuleerib luuüdi tootma kiiresti uusi valgeliblesid.

Grastofil'i kasutatakse:

- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast keemiaravi, et vältida infektsiooni teket;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast luuüdi siirdamist, et vältida infektsiooni teket;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks raske kroonilise neutropeenia korral, et vältida infektsioonide teket;
- kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel infektsiooniriski vähendamiseks;
- enne suureamusest keemiaravi tüvirakkude tootmise suurendamiseks luuüdis. Tüvirakud kogutakse ja siirdatakse teile tagasi pärast ravi lõppu. Need võetakse kas sobivalt doonorilt või teilt endalt. Tüvirakud lähevad tagasi luuüdisse ja toodavad uusi vererakke.

2. Mida on vaja teada enne Grastofil'i kasutamist

Grastofil'i ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

Teatage oma arstile kohe ravi ajal Grastofil'iga, kui

- ootamatult tekivad allergia nähud, nagu nahalööve, -sügelus või nõgestõbi, turse näol, huultel, keelel või teistel kehaosadel, hingeldus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni ilmingud (ülitundlikkus);
- täheldate näo või pahklude turset, verd uriinis või kui uriin värvub pruuniks või kui märkate, et urineerite harvem kui tavaliselt (glomerulonefriit);
- te tunnete valu vasakul ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või vasakus õlas (need võivad olla põrna suurenemise (splenomegalia) sümptomid või võimaliku põrnarebendi sümptomid);
- te täheldate tavatut veritsemist või verevalumite tekkimist (need võivad olla vere trombotsüütide hulga vähenemise (trombotsütopeenia) sümptomid koos vere hüübimisvõime vähenemisega).
- teil tekivad aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletiku sümptomid, mida on harvadel juhtudel esinenud vähipatsientidel ja tervetel doonoritel. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Ravivastuse puudumine filgrastiimile

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

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

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

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

Olge eriti ettevaatlik teiste ravimitega, mis stimuleerivad vere valgeliblesid

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

Muud ravimid ja Grastofil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Grastofil'i ei ole rasedatel ega imetavatel naistel uuritud.

Grastofil'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

On oluline teavitada oma arsti, kui te

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

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Grastofil sisaldab sorbitooli

Grastofil sisaldab 50 mg sorbitooli ühes milliliitris.

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

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

Grastofil sisaldab naatriumi

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

Grastofil'i süstel sisaldab kuiva naturaalselt kummi

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

3. Kuidas Grastofil'i kasutada

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

Kuidas Grastofil'i manustatakse ja kui palju ma pean seda saama?

Grastofil'i manustatakse üldjuhul igapäevase süstena otse nahaalustesse kudedesse (subkutaanne süste). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase veenisüstina (intravenoosne infusioon). Tavaannus varieerub sõltuvalt teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst annab teile teada, kui palju te peate Grastofil'i saama.

Patsiendid, kellele siiratakse keemiaravi järgselt luuüdi:

Tavaliselt manustatakse Grastofil'i esimene annus vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi siirdamist.

Teid või teie hooldajaid saab õpetada tegema nahaaluseid süsteid, nii et saate jätkata ravi kodus. Kuid te ei tohi proovida seda teha enne, kui tervishoiutöötaja on teid nõuetekohaselt koolitanud.

Kui kaua peab Grastofil'i kasutama?

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

Kasutamine lastel

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

Grastofil'i süstimise juhend

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

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

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

Varustus, mida vajate

Iseendale nahaaluse süsti tegemiseks vajate:

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

Mida ma peaksin tegema enne Grastofil'i nahaalust süsti?

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

Kuidas ma valmistun Grastofil'i süstimiseks?

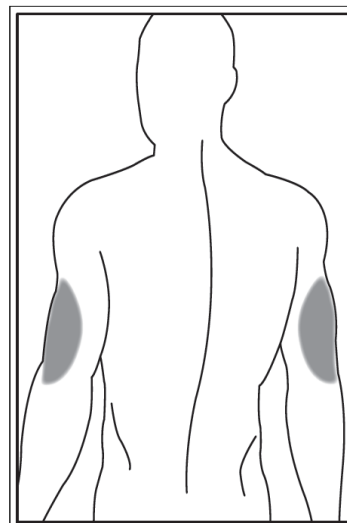
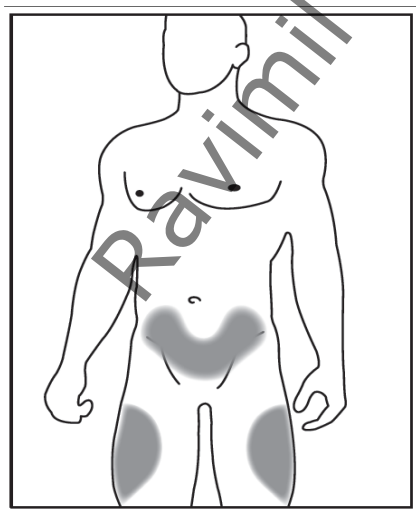
Enne Grastofil'i süstimist peate tegema järgmist:

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

Kuhu ma peaksin süstima?

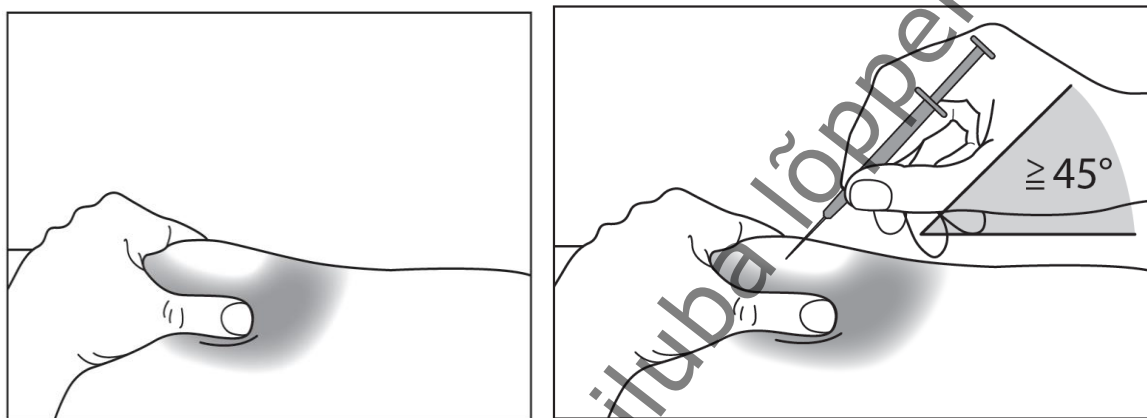
Parimad kohad süstimiseks on reie ülaosad ja kõht. Kui keegi teid süstib, saab kasutada ka õlavart.

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



Kuidas süstida?

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



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

Kui te kasutate Grastofil'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge suurendage arsti poolt määratud annust. Kui te arvate, et olete süstinud Grastofil'i rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Grastofil'i kasutada

Kui te unustasite süstida või süstisite liiga vähe, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arstiga.

Ärge manustage kahekordset annust, et korvata unustatud süsti.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Grastofil'i säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida süstel karbis, valguse eest kaitstult.

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

Ärge kasutage Grastofil'i, kui täheldate hägusust või on nähtav värvimuutus või osakesi selles.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Grastofil sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Üks ml lahust sisaldab 90 miljonit ühikut (MÜ) (vastab 900 mikrogrammile [µg] filgrastiimi. Üks süstel sisaldab 48 MÜ (480 µg) filgrastiimi 0,5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on jää-aadikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Vt lõik 2, „Mida on vaja teada enne Grastofil'i kasutamist“.

Kuidas Grastofil välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

Apotex Nederland B.V.

Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holland

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50, 95-200 Pabianice, Poola

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud: KK/AAAA

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

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

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

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

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

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