

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Grastofil 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna jedinica (MU) / 300 mikrograma filgrastima u 0,5 ml (0,6 mg/ml) otopine za injekciju/infuziju.

Filgrastim je rekombinantni metionilni ljudski čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija proizveden u bakteriji *Escherichia coli* (BL21) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Grastofil je indiciran za smanjenje trajanja neutropenije i incidencije febrilne neutropenije u bolesnika liječenih standardnom citotoksičnom kemoterapijom zloćudne bolesti (uz iznimku kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) te za smanjenje trajanja neutropenije u bolesnika koji prolaze mijeloablativnu terapiju prije transplantacije koštane srži i u kojih se smatra da postoji povećan rizik od produljene teške neutropenije.

Sigurnost i djelotvornost Grastofila slične su u odraslih i djece koji primaju citotoksičnu kemoterapiju.

Grastofil je indiciran za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi (PBPC, engl. *peripheral blood progenitor cells*).

U bolesnika, bilo djece ili odraslih, s teškom kongenitalnom, cikličkom ili idiopatskom neutropenijom s apsolutnim brojem neutrofila (ABN) od $\leq 0,5 \times 10^9/l$ i teškim ili recidivirajućim infekcijama u anamnezi, dugotrajna primjena Grastofila indicirana je za povećanje broja neutrofila i smanjenje incidencije i trajanja događaja povezanih s infekcijom.

Grastofil je indiciran za liječenje perzistentne neutropenije (ABN manji ili jednak $1,0 \times 10^9/l$) u bolesnika s uznapređovalom HIV-infekcijom, kako bi se smanjio rizik od bakterijskih infekcija kad druge mogućnosti liječenja neutropenije nisu prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Grastofil se smije primijenjivati samo u suradnji s onkološkim centrom koji ima iskustva u liječenju čimbenikom poticanja rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) i hematologiji te ima neophodne dijagnostičke mogućnosti. Postupke mobilizacije i afereze potrebno je provesti u suradnji s onkološko-

hematološkim centrom s prihvatljivim iskustvom u tom području u kojem se praćenje progenitorskih krvotvornih stanica može provoditi na ispravan način.

Standardna citotoksična kemoterapija

Doziranje

Preporučena doza Grastofila je 0,5 MU/kg/dan (5 mikrograma/kg/dan). Prva doza Grastofila treba se primijeniti najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima supkutano je primjenjivana doza od 230 mikrograma/m²/dan (od 4,0 do 8,4 mikrograma/kg/dan).

Svakodnevnu primjenu Grastofila potrebno je nastaviti sve do prestanka očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Nakon primjene standardne kemoterapije za liječenje solidnih tumora, limfoma i limfoidne leukemije, očekuje se da će trajanje liječenja potrebno da se zadovolje ovi kriteriji iznositi najviše 14 dana. Nakon indukcijske i konsolidacijske faze u liječenju akutne mijeloične leukemije, trajanje liječenja može biti znatno dulje (do 38 dana) ovisno o vrsti, dozi i protokolu citotoksične kemoterapije koja se primjenjuje.

U bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, prolazno povećanje broja neutrofila obično uslijedi 1-2 dana nakon početka terapije Grastofilom. Međutim, da bi se zadržao odgovor na liječenje, terapija Grastofilom ne smije se prekinuti prije očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Ne preporučuje se preuranjeni prekid terapije Grastofilom, prije očekivanog pada broja neutrofila na najnižu vrijednost.

Način primjene

Grastofil se može davati svakodnevno supkutanom injekcijom ili svakodnevno intravenskom infuzijom, razrijeđen u 5%-tnoj otopini glukoze koja se daje tijekom 30 minuta (vidjeti dio 6.6). U većini se slučajeva prednost daje supkutanom putu primjene. Neki dokazi iz ispitivanja primjene jednokratne doze pokazuju da intravenska primjena može skratiti trajanje učinka. Klinička važnost ovog nalaza za primjenu višestrukih doza nije jasna. Izbor puta primjene treba ovisiti o kliničkim okolnostima u pojedinom slučaju.

Bolesnici liječeni mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Doziranje

Preporučena početna doza Grastofila je 1,0 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan). Prvu dozu Grastofila treba dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i najmanje 24 sata nakon injekcije/infuzije koštane srži.

Nakon prestanka pada broja neutrofila na najnižu vrijednost, dnevnu dozu Grastofila potrebno je prilagoditi odgovoru neutrofila na sljedeći način:

Apsolutni broj neutrofila (ABN)	Prilagodba doze Grastofila
ABN > 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom 3 uzastopna dana	Sniziti na 0,5 MU/kg/dan (5 mikrograma/kg/dan)
Zatim, ako ABN ostane > 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom još 3 uzastopna dana	Prekinuti Grastofil
Ako se ABN smanji na < 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom razdoblja liječenja, dozu Grastofila potrebno je ponovno povisiti sukladno gore opisanim koracima.	
ABN = apsolutni broj neutrofila	

Način primjene

Grastofil se može primijeniti putem 30-minutne ili 24-satne intravenske injekcije/infuzije ili putem kontinuirane 24-satne supkutane injekcije/infuzije. Grastofil se treba razrijediti u 20 ml 5%-tne otopine glukoze (vidjeti dio 6.6).

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u bolesnika u tijeku mijelosupresivne i mijeloablativne terapije nakon kojeg slijedi transplantacija autogenih progenitorskih stanica periferne krvi

Doziranje

Preporučena doza Grastofila za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi kad se primjenjuje sam iznosi 1,0 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Planiranje leukafereze: jedna ili dvije leukafereze 5. i 6. dan, što je često dovoljno. U drugim okolnostima mogu biti potrebne dodatne leukafereze. Grastofil je potrebno primjenjivati sve do posljednje leukafereze.

Preporučena doza Grastofila za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije iznosi 0,5 MU/kg/dan (5 mikrograma/kg/dan) od prvog dana nakon završetka kemoterapije do očekivanog najnižeg pada broja neutrofila te njihovog oporavka do normalnog raspona vrijednosti. Leukaferezu je potrebno provoditi tijekom razdoblja kad se ABN poveća s $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U bolesnika koji nisu primili mnogo ciklusa kemoterapije obično je dovoljna jedna leukafereza. U drugim se okolnostima preporučuje dodatna leukafereza.

Način primjene

Kad se za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi primjenjuje samo Grastofil
Grastofil se može primijeniti putem 24-satne supkutane kontinuirane infuzije ili supkutane injekcije. Kada se daje injekcijom/infuzijom, Grastofil se treba razrijediti u 20 ml 5%-tne otopine glukoze (vidjeti dio 6.6).

Kada se Grastofil primjenjuje za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije
Grastofil se treba primijeniti putem supkutane injekcije.

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogenih progenitorskih stanica periferne krvi

Doziranje

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih darivatelja, Grastofil je potrebno primijeniti u dozi od 1,0 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) tijekom 4-5 uzastopnih dana. Leukaferezu je potrebno započeti 5. dana i, ako je potrebno, nastaviti do 6. dana kako bi se prikupilo 4×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Način primjene

Grastofil se treba primijeniti putem supkutane injekcije.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Doziranje

Kongenitalna neutropenija: preporučena početna doza je 1,2 MU/kg/dan (12 mikrograma/kg/dan) primijenjena u jednoj ili više doza.

Idiopatska ili ciklička neutropenija: Preporučena početna doza je 0,5 MU/kg/dan (5 mikrograma/kg/dan) primijenjena u jednoj ili više doza.

Prilagodba doze: Grastofil je potrebno primjenjivati svakodnevno supkutanom injekcijom sve dok broj neutrofila ne poraste i održi se iznad vrijednosti od $1,5 \times 10^9/l$. Po odgovoru na liječenje, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje te razine. Potrebna je dugotrajna svakodnevna primjena kako bi se održao odgovarajući broj neutrofila. Nakon jednog do dva tjedna liječenja, početnu dozu moguće je udvostručiti ili smanjiti na pola ovisno o odgovoru bolesnika. Nakon toga, dozu je kod svakog pojedinog bolesnika moguće prilagođavati svaka 1-2 tjedna kako bi se prosječan broj neutrofila održao na vrijednostima između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. Brži raspored povećanja doze može se razmotriti u bolesnika koji imaju teške infekcije. U kliničkim je ispitivanjima 97% bolesnika koji su odgovorili na liječenje imalo potpuni odgovor pri dozama $\leq 2,4$ MU/kg/dan (24 mikrograma/kg/dan). Sigurnost dugotrajne primjene Grastofila u dozama većim od 2,4 MU/kg/dan (24 mikrograma/kg/dan) u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom nije utvrđena.

Način primjene

Kongenitalna, idiopatska ili ciklička neutropenija: Grastofil se treba primijeniti putem supkutane injekcije.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Doziranje

Za obrat neutropenije

Preporučena početna doza Grastofila je 0,1 MU/kg/dan (1 mikrograma/kg/dan) uz titraciju do najviše 0,4 MU/kg/dan (4 mikrograma/kg/dan) dok se ne postigne normalan broj neutrofila koji je moguće održati ($ABN > 2,0 \times 10^9/l$). U kliničkim studijama, > 90% bolesnika je odgovorilo na te doze, postićući obrat neutropenije s medijanom od 2 dana.

Malom broju bolesnika (< 10%), bile su potrebne doze do 1,0 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) kako bi se postigao obrat neutropenije.

Za održavanje normalnog broja neutrofila

Nakon što se postigne obrat neutropenije, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se početna prilagodba doze na 30 MU/dan (300 mikrograma/dan) primijenjena svaki drugi dan. Može biti potrebna daljnja prilagodba doze, što se određuje prema ABN bolesnika, za održavanje broja neutrofila na $> 2,0 \times 10^9/l$. U kliničkim je ispitivanjima bila potrebna primjena doze od 30 MU/dan (300 mikrograma/dan) 1 do 7 dana tjedno kako bi se održao $ABN > 2,0 \times 10^9/l$, uz medijan učestalosti doziranja od 3 dana tjedno. Može biti potrebna dugotrajna primjena kako bi se održao $ABN > 2,0 \times 10^9/l$.

Način primjene

Obrat neutropenije ili održavanje normalnog broja neutrofila: Grastofil se treba primijeniti putem supkutane injekcije.

Posebne populacije

Starije osobe

Klinička ispitivanja s filgrastimom uključivala su i mali broj starijih bolesnika, ali posebna ispitivanja nisu provedena u ovoj skupini bolesnika i stoga ne postoje posebne preporuke za doziranje.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega/jetre

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pokazuju farmakokinetički i farmakodinamički profil sličan onome kod zdravih pojedinaca. U takvim okolnostima nije potrebna prilagodba doze.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom i karcinomom

Šezdeset pet posto bolesnika u kliničkom programu ispitivanja primjene kod teške kronične neutropenije bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost liječenja bila je očita za ovu dobnu skupinu, u kojoj je većina bolesnika imala kongenitalnu neutropeniju. Nije bilo razlika u sigurnosnim profilima u pedijatrijskih bolesnika liječenih zbog teške kronične neutropenije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u djece i adolescenata koji primaju citotoksičnu kemoterapiju slične onima u odraslih.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika iste su kao one za odrasle koji primaju mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Posebna upozorenja i mjere opreza u svim indikacijama

Preosjetljivost

Kod bolesnika liječenih filgrastimom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koje su se javile kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje filgrastimom mora se trajno prekinuti u bolesnika koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Filgrastim se ne smije primjenjivati kod bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na filgrastim ili pegfilgrastim.

Plućne nuspojave

Nakon primjene G-CSF-a zabilježene su plućne nuspojave, osobito intersticijska bolest pluća. Bolesnici koji su nedavno imali plućne infiltrate ili pneumoniju mogu biti pod povećanim rizikom. Pojava plućnih znakova kao što su kašalj, vrućica i dispneja povezanih s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i smanjenjem plućne funkcije mogu biti preliminarni znakovi akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS). Potrebno je prekinuti primjenu filgrastima i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Glomerulonefritis

U bolesnika koji primaju filgrastim i pegfilgrastim zabilježen je glomerulonefritis. Općenito, događaji glomerulonefritisa riješili su se nakon smanjenja doze ili prestanka primjene filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje analizom mokraće.

Stanje povećane kapilarne propusnosti

Nakon primjene čimbenika poticanja granulocitnih kolonija (G-CSF) zabilježena je pojava stanja povećane kapilarne propusnosti („sindrom kapilarnog curenja“), koje u slučaju nepravodobnog liječenja može biti opasno po život, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija. Bolesnike u kojih se pojave simptomi stanja povećane kapilarne propusnosti potrebno je pomno pratiti i primijeniti standardno simptomatsko liječenje, što može uključivati i intenzivnu skrb (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene zabilježeni su u bolesnika i zdravih darivatelja nakon primjene filgrastima. U nekim je slučajevima ruptura slezene imala smrtni ishod. Stoga je potrebno pažljivo mjeriti veličinu slezene (npr., kliničkim pregledom, ultrazvukom). Dijagnozu rupture slezene potrebno je razmotriti u darivatelja i/ili bolesnika koji navode bol u gornjem lijevom dijelu abdomena ili vrhu ramena. Zabilježeno je da sniženje doze filgrastima usporava ili zaustavlja progresiju povećanja slezene u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, dok je u 3%

bolesnika bila potrebna splenektomija.

Rast zloćudnih stanica

Čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija može potaknuti rast mijeloičnih stanica *in vitro* i slični se učinci mogu opaziti na nekim nemijeloičnim stanicama *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili kronična mijeloična leukemija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom ili kroničnom mijeloičnom leukemijom nisu ustanovljene. Primjena filgrastima nije indicirana u tim stanjima. Potrebno je osobito pažljivo razlučiti dijagnozu blastične transformacije kronične mijeloične leukemije od akutne mijeloične leukemije.

Akutna mijeloična leukemija

S obzirom na ograničene podatke o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa sekundarnom AML, filgrastim je potrebno primjenjivati s oprezom. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML u dobi < 55 godina s dobrim citogenetskim nalazom [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)] nisu ustanovljene.

Trombocitopenija

U bolesnika koji primaju filgrastim zabilježena je trombocitopenija. Broj trombocita potrebno je pažljivo mjeriti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom u kojih se razvije trombocitopenija (broj trombocita < 100 x 10⁹/l) potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ili sniženje doze filgrastima.

Leukocitoza

Broj bijelih krvnih stanica od 100 x 10⁹/l ili veći uočen je u manje od 5% onkoloških bolesnika koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MU/kg/dan (3 µg/kg/dan). Nisu zabilježeni nikakvi neželjeni učinci koji se mogu izravno pripisati ovom stupnju leukocitoze. Međutim, s obzirom na moguće rizike povezane s teškom leukocitozom, broj bijelih krvnih stanica potrebno je provjeravati u redovitim vremenskim intervalima tijekom primjene filgrastima. Ako broj leukocita prijeđe vrijednost od 50 x 10⁹/l nakon očekivanog pada na najnižu vrijednost, potrebno je odmah prekinuti primjenu filgrastima. Kad se primjenjuje za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi, potrebno je prekinuti primjenu ili smanjiti dozu filgrastima ako se broj leukocita poveća na > 70 x 10⁹/l.

Imunogeničnost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost izazivanja imunogenosti. Stopa stvaranja protutijela protiv filgrastima je u pravilu niska. Vezujuća protutijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, međutim do sada nisu povezana s neutralizirajućom aktivnošću.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a. Vidjeti dio 4.8.

Posebna upozorenja i mjere opreza u vezi s istodobno prisutnim bolestima

Posebne mjere opreza kod nasljednog obilježja srpastih stanica i anemije srpastih stanica

Uz primjenu filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica zabilježena je kriza srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnici trebaju s oprezom propisivati filgrastim u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica.

Osteoporoza

U bolesnika s postojećom osteoporozom koji su na kontinuiranoj terapiji filgrastimom dulje od 6 mjeseci indicirano je mjerenje gustoće kostiju.

Posebne mjere opreza u onkoloških bolesnika

Filgrastim se ne smije primjenjivati za povećanje doze citotoksične kemoterapije iznad ustanovljenih režima doziranja.

Rizici povezani s visokim dozama kemoterapije

Potrebno je s posebnim oprezom pristupiti uporabi visokih doza kemoterapijskih lijekova u liječenju bolesnika jer se nije pokazalo da to poboljšava smanjenje rezultate liječenja, a pojačane doze kemoterapijskih lijekova mogu dovesti do povećane toksičnosti uključujući srčane, plućne, neurološke i dermatološke učinke (pogledati upute o lijeku za informacije o propisivanju određenih kemoterapijskih lijekova).

Učinak kemoterapije na eritrocite i trombocite

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje trombocitopeniju i anemiju zbog mijelosupresivne kemoterapije. Zbog mogućnosti primanja viših doza kemoterapijskih lijekova (npr. pune doze u propisanom protokolu) bolesnik može imati povećan rizik od trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito mjerenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez kad se primjenjuje jedan kemoterapijski lijek ili kombinacija kemoterapijskih lijekova za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Pokazalo se da primjena filgrastimom mobiliziranih progenitorskih stanica periferne krvi smanjuje jačinu i trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresivne ili mijeloablativne kemoterapije.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća

U opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet, mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) bili su povezani s primjenom pegfilgrastima, drugog G-CSF lijeka, zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća. Nije primijećena slična povezanost između filgrastima i MDS-a/AML-a. Unatoč tome, bolesnike s rakom dojke i bolesnike s rakom pluća treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma MDS-a/AML-a.

Druge posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem mijeloičnih progenitorskih stanica nisu ispitani. Filgrastim primarno djeluje na preteče neutrofila preko kojih iskazuje svoje učinke na povećanje broja neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem preteča odgovor neutrofila može biti smanjen (kao u onih liječenih visokim dozama radioterapije ili kemoterapijskih lijekova ili onih s malignom infiltracijom koštane srži).

U bolesnika koji su prije transplantacije primali visoke doze kemoterapijskih lijekova povremeno su zabilježeni krvožilni poremećaji, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine.

Zabilježeni su slučajevi reakcije presatka protiv primatelja (GvHD) i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pojačana krvotvorna aktivnost koštane srži kao odgovor na liječenje čimbenikom rasta povezana je s prolaznim abnormalnim snimkama kostiju. To treba uzeti u obzir kad se tumače rezultati radioloških pretraga.

Posebne mjere opreza u bolesnika u kojih se provodi mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi

Mobilizacija

Nema prospektivnih, randomiziranih usporedbi dvije preporučene metode mobilizacije (samo filgrastimom ili u kombinaciji s mijelosupresivnom kemoterapijom) u iste populacije bolesnika. Stupanj varijacije između pojedinih bolesnika i između laboratorijskih pretraga CD34⁺ stanica znači da je teško napraviti izravnu usporedbu između različitih ispitivanja. Stoga je teško preporučiti optimalnu metodu. Izbor metode mobilizacije potrebno je razmatrati u odnosu na ukupne ciljeve liječenja u pojedinog bolesnika.

Prethodno izlaganje citotoksičnim lijekovima

Bolesnici koji su prethodno primali mijelosupresivno liječenje visokim dozama možda neće postići dovoljnu mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi kojom bi se postigao preporučeni minimalni prinos ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg) ili ubrzao oporavak trombocita do istog stupnja.

Neki citotoksični lijekovi imaju izrazito toksično djelovanje na krvotvorne stanice preteče i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Lijekovi poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatine, kad se primjenjuju tijekom duljih razdoblja prije pokušaja mobilizacije progenitorskih stanica, mogu smanjiti prinos tih stanica. Međutim, pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatine ili karmustina (BCNU) zajedno s filgrastimom učinkovita za mobilizaciju progenitorskih stanica. Kad se razmatra transplantacija progenitorskih stanica periferne krvi, savjetuje se planirati postupak mobilizacije matičnih stanica rano tijekom liječenja bolesnika. Osobit oprez potrebno je posvetiti broju mobiliziranih progenitorskih stanica u takvih bolesnika prije primjene visoke doze kemoterapije. Ako prinos nije odgovarajući, mjereno prema gore navedenim kriterijima, potrebno je razmotriti druge oblike liječenja za koje nije potrebna potpora progenitorskih stanica.

Procjena prinosa progenitorskih stanica

Pri procjeni broja progenitorskih stanica prikupljenih u bolesnika liječenih filgrastimom, posebnu pozornost treba posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati analize broja CD34⁺ stanica protočnim citometrom razlikuju se ovisno o tome koja se točno metodologija koristila pa se stoga preporučeni brojevi na temelju ispitivanja u drugim laboratorijima trebaju tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa između broja CD34⁺ stanica vraćenih infuzijom i brzine oporavka trombocita nakon visokih doza kemoterapije pokazuje složen, ali kontinuirani odnos.

Preporučeni najmanji prinosi od $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg temelje se na opisanom iskustvu koje je dovelo do odgovarajućeg hematološkog oporavka. Čini se da prinosi veći od ovog prinosa koreliraju s bržim oporavkom, a oni manji sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih darivatelja u kojih se provodi mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi

Zdravi darivatelji nemaju izravnu kliničku korist od mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi pa taj postupak treba razmatrati samo u svrhu transplantacije alogениh matičnih stanica.

Mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi potrebno je razmatrati samo u darivatelja koji zadovoljavaju normalne kliničke i laboratorijske kriterije prema kojima su pogodni za darivanje matičnih stanica uz posebnu pozornost na hematološke vrijednosti i zarazne bolesti.

Sigurnost i djelotvornost filgrastima nije procijenjena u zdravih darivatelja mlađih od 16 godina ili starijih od 60 godina.

Prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima i leukaferaze bila je opažena u 35% ispitanika. Među njima su bila zabilježena dva slučaja s brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$ koja su pripisana postupku leukaferaze.

Ako je potrebno više od jedne leukaferaze, osobitu pozornost potrebno je posvetiti darivateljima s

brojem trombocita $< 100 \times 10^9/l$ prije leukaferaze; općenito aferezu se ne smije provoditi ako je broj trombocita $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferaza se ne smije provoditi u darivatelja koji uzimaju antikoagulacijske lijekove ili za koje se zna da imaju narušenu hemostazu.

Darivatelje koji prime G-CSF za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi potrebno je pratiti sve dok se hematološki pokazatelji ne vrate na normalne vrijednosti.

Posebne mjere opreza u primatelja alogenih progenitorskih stanica periferne krvi mobiliziranih filgrastimom

Sadašnji podaci pokazuju da imunološke interakcije između alogenog presatka progenitorskih stanica periferne krvi i primatelja mogu biti povezane s povećanim rizikom od akutnog i kroničnog GvHD-a u usporedbi s transplantacijom koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom kongenitalnom neutropenijom koji imaju leukemiju ili u kojih postoji dokaz razvoja leukemije.

Krvna slika

Nastaju i druge promjene krvnih stanica, uključujući anemiju i prolazna povećanja broja mijeloičnih progenitorskih stanica, što zahtijeva pažljivo mjerenje broja krvnih stanica.

Napredovanje u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Potreban je poseban oprez kod dijagnoze teškom kroničnom neutropenijom kako bi je se razlikovalo od drugih krvotvornih poremećaja kao što su aplastična anemija, mijelodisplazija i mijeloična leukemija. Prije liječenja potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita te procjenu morfologije i kariotipa koštane srži.

U kliničkim je ispitivanjima kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom liječenih filgrastimom postojala niska učestalost (približno 3%) mijelodisplastičnih sindroma (MDS) ili leukemije. To je opaženo samo u bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. MDS i leukemije prirodne su komplikacije ove bolesti i nije sigurno jesu li povezane s liječenjem filgrastimom. Kod podskupine od približno 12% bolesnika koji su imali normalne citogenetske nalaze na početku kasnije su se, na rutinskom ponavljanju pretrage, otkrile abnormalnosti, uključujući monosomiju 7. Trenutno nije jasno predisponira li dugotrajno liječenje bolesnike s teškom kroničnom neutropenijom za citogenetske abnormalnosti, MDS ili leukemijsku transformaciju. Preporučuje se provoditi morfološka i citogenetska ispitivanja koštane srži u bolesnika u redovitim vremenskim razmacima (približno svakih 12 mjeseci).

Druge posebne mjere opreza

Potrebno je isključiti uzroke prolazne neutropenije, kao što su virusne infekcije.

Hematurija je bila česta, a proteinurija se javljala u malog broja bolesnika. Potrebno je redovito provoditi analizu mokraće zbog praćenja tih događaja.

Sigurnost i djelotvornost u novorođenčadi i bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ustanovljene.

Posebne mjere opreza u bolesnika s HIV-infekcijom

Krvna slika

Apsolutni broj neutrofila (ABN) potrebno je pažljivo pratiti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. Neki bolesnici mogu vrlo brzo odgovoriti i to znatnim povećanjem broja neutrofila na početnu dozu filgrastima. Preporučuje se svakodnevno mjeriti ABN tijekom prva 2 do 3 dana primjene filgrastima. Nakon toga, preporučuje se mjeriti ABN najmanje dvaput tjedno tijekom prva dva tjedna, a potom jedanput tjedno ili jedanput svaki drugi tjedan tijekom terapije održavanja. Tijekom isprekidane primjene filgrastima u dozi od 30 MU (300 mikrograma)/dan, mogu postojati

velike fluktuacije ABN u bolesnika tijekom vremena. Da bi se odredio najmanji broj ABN kod bolesnika, preporučuje se uzimati uzorke krvi za mjerenje ABN neposredno prije primjene planirane doze filgrastima.

Rizik povezan s povišenim dozama mijelosupresivnih lijekova

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje pojavu trombocitopenije i anemije zbog mijelosupresivnih lijekova. Zbog mogućnosti primanja viših doza ili većeg broja ovih lijekova tijekom liječenja filgrastimom, bolesnik može imati povećan rizik od razvoja trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito praćenje krvne slike (vidjeti gore).

Infekcije i zloćudne bolesti koje uzrokuju mijelosupresiju

Neutropenija može biti posljedica infiltracije koštane srži uzročnicima oportunističkih infekcija kao što je kompleks *Mycobacterium avium* ili zloćudnom bolešću kao što je limfom. U bolesnika s poznatim infekcijama ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž, razmotrite odgovarajuće liječenje tog osnovnog stanja uz primjenu filgrastima za liječenje neutropenije. Učinci filgrastima na neutropeniju uzrokovanu infekcijom ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž nisu dobro ustanovljeni.

Svi bolesnici

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

U dojenčadi i male djece (mlađe od 2 godine) možda još nije moguće postaviti dijagnozu nasljednog nepodnošenja fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se primjenjuju intravenski mogu biti opasni po život i trebaju biti kontraindicirani u ovoj populaciji osim ako postoji izrazita klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je za svakog bolesnika uzeti detaljnu povijest bolesti vezano uz simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Pokrov igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost filgrastima primijenjenog istog dana kad i mijelosupresivna citotoksična kemoterapija nije do kraja ustanovljena. S obzirom na osjetljivost mijeloidnih stanica koje se brzo dijele na mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju, ne preporučuje se primjena filgrastima u razdoblju od 24 sata prije do 24 sata poslije kemoterapije. Preliminarni dokazi kod malog broja bolesnika liječenih istovremeno filgrastimom i 5-fluorouracilom pokazuju da to može pogoršati težinu neutropenije.

Moguće interakcije s drugim čimbenicima rasta krvotvornih stanica i citokinima još nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Budući da litij potiče oslobađanje neutrofila, litij će vjerojatno pojačati učinak filgrastima. Iako ova interakcija nije službeno ispitana, nema dokaza da je takva interakcija štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni filgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Povećana incidencija gubitaka embrija opažena je u kunića pri izloženosti višestruko većoj od kliničke izloženosti i u prisutnosti toksičnosti za majku (vidjeti

dio 5.3). U literaturi se spominju slučajevi u kojima je zabilježen prolaz filgrastima kroz posteljicu u trudnica.

Ne preporučuje se koristiti filgrastim tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se filgrastim/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja filgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Filgrastim nije utjecao ni na reproduktivnu sposobnost niti na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Filgrastim malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene filgrastima može se pojaviti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave koje mogu nastati tijekom liječenja filgrastimom uključuju: anafilaktičku reakciju, ozbiljne plućne nuspojave (uključujući intersticijsku upalu pluća i ARDS), stanje povećane kapilarne propusnosti, tešku splenomegaliju/rupturu slezene, napredovanje u mijelodisplastični sindrom ili leukemiju u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, GvHD u bolesnika kojima je prenesena alogena koštana srž ili su presađene progenitorske stanice periferne krvi i kriza srpastih stanica u bolesnika s anemijom srpastih stanica.

Najčešće prijavljene nuspojave su pireksija, mišićno-koštana bol (koja uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u udovima, mišićno-koštanu bol, mišićno-koštanu bol u prsnom košu, bol u vratu), anemija, povraćanje i mučnina. U kliničkim ispitivanjima u onkoloških bolesnika, mišićno-koštana bol bila je blaga do umjerena u 10% bolesnika te jaka u 3% bolesnika.

Tablični sažetak nuspojava

Podaci u tablicama niže opisuju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i putem spontanijh prijava. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
Infekcije i infestacije		sepsa bronhitis infekcija gornjih dišnih putova infekcija mokračnog sustava		
Poremećaji krvi	trombocitopenija	splenomegalija ^a	leukocitoza ^a	ruptura slezene ^a

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
i limfnog sustava	anemija ^e	snižen hemoglobin ^e		anemija srpastih stanica s krizom
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost preosjetljivost na lijek ^a reakcija presatka protiv primatelja ^b	anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit ^a povišena laktat dehidrogenaza u krvi	hiperuricemija povišena mokraćna kiselina u krvi	snižena glukoza u krvi pseudogiht ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) poremećaji volumena tekućine
Psihijatrijski poremećaji		nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^a	omaglica hipoestezija parestezija		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija hipotenzija	venookluzivna bolest ^d	stanje povećane kapilarne propusnosti ^a aortitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		hemoptiza dispneja kašalj ^a orofaringealna bol ^{a,e} epistaksa	akutni respiratorni distres sindrom ^a respiratorno zatajenje ^a edem pluća ^a krvarenje u plućima intersticijska bolest pluća ^a infiltracija pluća ^a hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje ^{a,e} povraćanje ^{a,e} mučnina ^a	oralna bol konstipacija ^e		
Poremećaji jetre i žuči		hepatomegalija povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena aspartat aminotransferaza povišena gamaglutamil transferaza	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija ^a	osip ^a eritem	makulopapularni osip	kožni vaskulitis ^a Sweetsov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza)
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol ^c	mišićni spazmi	osteoporoza	smanjena gustoća kosti egzacerbacija reumatoidnog artritisa
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija hematurija	proteinurija	glomerulonefritis abnormalnosti nalaza mokraće
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor ^a upala sluznica ^a pireksija	bol u prsištu ^a bol ^a astenija ^a malaksalost ^e periferni edem ^e	reakcija na mjestu injekcije	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		transfuzijska reakcija ^e		

^aVidjeti dio: Opis odabranih nuspojava.

^bZabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dio: Opis odabranih nuspojava)

^cUključuje koštanu bol, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u udovima, mišićno-koštanu bol prsišta, bol u vratu

^dSlučajevi opaženi nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika kojima je transplantirana koštana srž ili je rađena mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi

^eŠtetni događaji opaženi s višom incidencijom u bolesnika liječenih filgrastimom nego u onih koji su primali placebo, a koji su povezani s posljedicama osnovne zloćudne bolesti ili citotoksičnom kemoterapijom

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Pojava reakcija preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju zabilježena je na početku i kasnije tijekom liječenja bolesnika koji su primali filgrastim. Općenito su takvi slučajevi bili češći nakon intravenske primjene. U nekim slučajevima, simptomi su se ponovno pojavili kod ponovnog izlaganja, što ukazuje na uzročno-posljedični odnos. Primjenu filgrastima potrebno je trajno prekinuti u bolesnika koji razviju ozbiljnu alergijsku reakciju.

Plućni štetni događaji

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, u nekim su slučajevima zabilježene plućne nuspojave uključujući intersticijsku bolest pluća, plućni edem i infiltraciju pluća, s ishodom u obliku respiratornog zatajenja ili akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS), koji može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene filgrastima zabilježeni su slučajevi splenomegalije i rupture slezene. Neki slučajevi rupture slezene imali su smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Stanje povećane kapilarne propusnosti

Slučajevi stanja povećane kapilarne propusnosti zabilježeni su uz primjenu čimbenika poticanja granulocitnih kolonija. Uglavnom su se očitovali u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima, onih sa sepsom, u bolesnika koji su uzimali više od jednog kemoterapijskog lijeka i u bolesnika u kojih se provodila afereza (vidjeti dio 4.4).

Kožni vaskulitis

U bolesnika liječenih filgrastimom zabilježen je kožni vaskulitis. Mehanizam nastanka vaskulitisa u bolesnika koji primaju filgrastim nije poznat. Kožni vaskulitis zabilježen je u 2% bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom tijekom dugotrajne primjene.

Leukocitoza

Leukocitoza (leukociti $> 50 \times 10^9/l$) je bila opažena u 41% zdravih darivatelja, a prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon liječenja filgrastimom i leukaferaze bila je opažena u 35% darivatelja (vidjeti dio 4.4).

Sweetsov sindrom

U bolesnika liječenih filgrastimom zabilježeni su slučajevi Sweetsovog sindroma (akutne febrilne neutrofilne dermatoze).

Pseudogiht (pirofosfatna hondrokalcinoza)

U onkoloških bolesnika liječenih filgrastimom zabilježen je pseudogiht (pirofosfatna hondrokalcinoza).

GvHD (reakcija presatka protiv primatelja)

Zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja filgrastima u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u odraslih i djece koji primaju citotoksičnu kemoterapiju slične, što ukazuje na to da nema razlike u farmakokinetici filgrastima povezane s dobi. Jedina dosljedno prijavljivana nuspojava bila je mišićno-koštana bol, što se ne razlikuje od iskustva u odrasle populacije.

Nema dovoljno podataka za daljnju procjenu primjene filgrastima u pedijatrijskih ispitanika.

Ostale posebne populacije

Primjena u starijih osoba

Sveukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti nisu uočene između ispitanika starijih od 65 godina u odnosu na mlade odrasle (> 18 godina) ispitanike koji primaju citotoksičnu kemoterapiju te kliničkim iskustvom nije identificirana razlika u odgovorima između starijih i mlađih odraslih bolesnika. Ne postoji dovoljno podataka za procjenu primjene filgrastima u starijih ispitanika pri drugim odobrenim indikacijama za Grastofil.

Pedijatrijski bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Slučajevi smanjene gustoće kostiju i osteoporoze zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji se dugotrajno liječe filgrastimom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja Grastofilom nisu ustanovljeni. Prekid liječenja filgrastimom obično rezultira smanjenjem cirkulirajućih neutrofila za 50% u roku od 1 do 2 dana, uz povratak na normalne vrijednosti u roku od 1 do 7 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulansi, čimbenici poticanja rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Grastofil je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira stvaranje i oslobađanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Grastofil sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim) i uzrokuje znatno povećanje broja neutrofila u perifernoj krvi u roku od 24 sata, uz manja povećanja broja monocita. U nekih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, filgrastim može također izazvati manje povećanje broja cirkulirajućih eozinofila i bazofila u odnosu na početne vrijednosti; neki od tih bolesnika mogu imati eozinofiliju ili bazofiliju još prije početka liječenja. Povećanje broja neutrofila ovisi o dozi pri primjeni preporučenih doza. Neutrofili stvoreni u odgovoru na filgrastim pokazuju normalnu ili pojačanu funkciju, kako se pokazalo pri ispitivanju kemotaktične i fagocitne funkcije. Nakon prestanka liječenja filgrastimom, broj cirkulirajućih neutrofila smanji se za 50% u roku od 1 do 2 dana te na normalne vrijednosti unutar 1 do 7 dana.

Primjena filgrastima u bolesnika na citotoksičnoj kemoterapiji dovodi do značajnog smanjenja incidencije, težine i trajanja neutropenije i febrilne neutropenije. Liječenje filgrastimom značajno smanjuje trajanje febrilne neutropenije, primjenu antibiotika i hospitalizaciju nakon indukcijske kemoterapije zbog akutne mijelogene leukemije ili mijeloablativnog liječenja nakon kojeg slijedi transplantacija koštane srži. Incidencija vrućice i dokumentiranih infekcija nije bila smanjena u tim situacijama. Trajanje vrućice nije bilo smanjeno u bolesnika na mijeloablativnom liječenju prije transplantacije koštane srži.

Primjena filgrastima, bilo samog ili nakon kemoterapije, mobilizira krvotvorne stanice preteče u perifernu krv. Ove autologne progenitorske stanice periferne krvi mogu se prikupiti i dati infuzijom nakon visokih doza citotoksične terapije, bilo umjesto ili kao dodatak presađivanju koštane srži. Infuzija progenitorskih stanica periferne krvi ubrzava oporavak krvotvorne funkcije smanjujući trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i potrebu za transfuzijom trombocita.

Primatelji alogenih progenitorskih stanica periferne krvi mobiliziranih filgrastimom imali su značajno brži hematološki oporavak, što je dovelo do značajnog smanjenja vremena do oporavka trombocita bez potpore u usporedbi s transplantacijom alogene koštane srži.

Jedno retrospektivno Europsko ispitivanje u kojem se procjenjivala primjena G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži u bolesnika s akutnim leukemijama ukazalo je na povećan rizik od GvHD-a, mortaliteta povezanog s liječenjem i mortaliteta kad se primjenjivao G-CSF. U posebnom retrospektivnom međunarodnom ispitivanju u bolesnika s akutnim i kroničnim mijelogenim leukemijama nije opažen nikakav učinak na rizik od GvHD-a, mortalitet povezan s liječenjem i mortalitet. Metaanaliza ispitivanja alogenih transplantata, koja je uključila rezultate devet prospektivnih randomiziranih ispitivanja, 8 retrospektivnih ispitivanja i 1 ispitivanja parova, nije utvrdila utjecaj na rizik od akutnog GvHD, kroničnog GvHD-a ili rani mortalitet povezan s liječenjem.

Relativni rizik (95% CI) za GvHD i mortalitet povezan s liječenjem nakon liječenja G-CSF-om nakon transplantacije koštane srži					
Publikacija	Razdoblje ispitivanja	N	Akutni stupanj II-IV GvHD	Kronični GvHD	Mortalitet povezan s liječenjem
Metaanaliza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europsko retrospektivno ispitivanje (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Međunarodno retrospektivno ispitivanje (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analiza uključuje ispitivanja koja su uključivala transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja; u nekim se ispitivanjima primjenjivao GM-CSF

^b Analiza uključuje bolesnike koji su primili transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja.

Primjena filgrastima za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogenih progenitorskih stanica periferne krvi

U zdravih darivatelja, doza od 1 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) koja se primjenjuje potkožno tijekom 4-5 dana uzastopno omogućuje prikupljanje $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja u većine darivatelja nakon dvije leukaferenze.

Primjena filgrastima u bolesnika, bilo djece ili odraslih, s teškom kroničnom neutropenijom (teška kongenitalna, ciklička i idiopatska neutropenija) izaziva trajno povećanje apsolutnog broja neutrofila u perifernoj krvi i smanjenje infekcija i s time povezanih događaja.

Primjena filgrastima u bolesnika s HIV-infekcijom održava normalan broj neutrofila što omogućuje planirano doziranje antivirusnih i/ili mijelosupresivnih lijekova. Nema dokaza da je u bolesnika s HIV-infekcijom liječenih filgrastimom povećana replikacija HIV-a.

Kao i kod drugih hematopoetskih čimbenika rasta, G-CSF *in vitro* iskazuje stimulirajuće djelovanje na ljudske endotelne stanice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene preporučenih doza, koncentracije u serumu bile su održane iznad 10 ng/ml tijekom 8-16 sati.

Distribucija

Volumen distribucije u krvi je približno 150 ml/kg.

Eliminacija

Pokazalo se da klirens filgrastima slijedi farmakokinetiku prvog reda kako nakon supkutane, tako i nakon intravenske primjene. Poluvijek eliminacije filgrastima iz seruma iznosi približno 3,5 sati, uz brzinu klirensa od približno 0,6 ml/min/kg. Kontinuirana infuzija filgrastima tijekom razdoblja od najviše 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali od transplantacije autologne koštane srži nije dovela do nakupljanja lijeka i poluvijek eliminacije je bio usporediv.

Linearnost

Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i serumskih koncentracija filgrastima, bilo da je primijenjen intravenski ili supkutano.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u trajanju do 1 godine s filgrastimom otkrivene su promjene koje se pripisuju očekivanom farmakološkom djelovanju koje uključuje povećanje broja leukocita, mijeloidnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu granulopoezu i povećanje slezene. Sve su se promjene povukle nakon prekida liječenja.

Učinci filgrastima na prenatalni razvoj bili su ispitivani u štakora i kunića. Intravenska (80 µg/kg/dan) primjena filgrastima u kunića tijekom razdoblja organogeneze bila je toksična za majku, i povećala je broj spontanih pobačaja, gubitaka nakon implantacije zametka, te smanjila prosječnu veličina živog legla i fetalne težine.

Na temelju prijavljenih podataka za drugi lijek s filgrastimom koji je sličan lijeku Grastofil zabilježeni su usporedivi nalazi uz povećane fetalne malformacije pri dozi od 100 µg/kg/dan, toksičnoj dozi za majku koja odgovara sistemske izloženosti približno 50-90 puta većoj od izloženosti koja se bilježi u bolesnika liječenih kliničkom dozom od 5 µg/kg/dan. Razina bez opaženog štetnog učinka za embrio-fetalnu toksičnost u ovom je ispitivanju bila 10 µg/kg/dan, a što odgovara sistemske izloženosti približno 3-5 puta većoj od izloženosti koja se bilježi u bolesnika liječenih kliničkom dozom.

U gravidnih štakorica nije zabilježena toksičnost za majku ili fetalna toksičnost kod doza do 575 µg/kg/dan. Kod mladunčadi štakora koji su primali filgrastim tijekom perinatalnog razdoblja i razdoblja laktacije zabilježeno je kašnjenje u vanjskoj diferencijaciji i zaostajanje u rastu (≥ 20 µg/kg/dan) te blago smanjena stopa preživljenja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim nije imao zabilježenog učinka na plodnost mužjaka i ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ledena acetatna kiselina
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Razrijeđeni filgrastim može se adsorbirati na staklo i plastične materijale.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za injekciju/infuziju u primjeni u trajanju od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i oni obično ne bi smjeli iznositi više od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako razrijeđenje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nehotično jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe štetno na stabilnost Grastofila. Ako je izloženost Grastofila trajala dulje od 24 sata ili je bio zamrznut više od jedanput, ne smije se upotrijebiti.

Unutar roka valjanosti a u svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi Grastofil iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne iznad 25°C) jednokratno u trajanju do 15 dana. Na kraju tog razdoblja, Grastofil se ne smije vratiti u hladnjak nego ga valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od stakla tipa I s neodvojivom iglom od nehrđajućeg čelika na vrhu i gradacijskom skalom s 1/40 otisnutim oznakama od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Pokrov igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (lateks, vidjeti dio 4.4). Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine.

Veličina pakiranja: kutije koje sadrže 1 ili 5 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Po potrebi, Grastofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze za injekciju/infuziju. Nikako se ne preporučuje razrijediti do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu je potrebno vizualno pregledati prije primjene. Smiju se primijeniti samo bistre otopine koje ne sadrže čestice. Ne tresti.

Za bolesnike koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Grastofil ne sadrži konzervanse. S obzirom na opasnost kontaminacije mikrobima, Grastofil u napunjenim štrcaljkama predviđen je isključivo za jednokratnu uporabu.

Kad se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Grastofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. listopada 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. listopada 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Grastofil 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna jedinica (MU) / 480 mikrograma filgrastima u 0,5 ml (0,960 mg/ml) otopine za injekciju/infuziju.

Filgrastim je rekombinantni metionilni ljudski čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija proizveden u bakteriji *Escherichia coli* (BL21) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Grastofil je indiciran za smanjenje trajanja neutropenije i incidencije febrilne neutropenije u bolesnika liječenih standardnom citotoksičnom kemoterapijom zloćudne bolesti (uz iznimku kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) te za smanjenje trajanja neutropenije u bolesnika koji prolaze mijeloablativnu terapiju prije transplantacije koštane srži i u kojih se smatra da postoji povećan rizik od produljene teške neutropenije.

Sigurnost i djelotvornost Grastofila slične su u odraslih i djece koji primaju citotoksičnu kemoterapiju.

Grastofil je indiciran za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi (PBPC, engl. *peripheral blood progenitor cells*).

U bolesnika, bilo djece ili odraslih, s teškom kongenitalnom, cikličkom ili idiopatskom neutropenijom s apsolutnim brojem neutrofila (ABN) od $\leq 0,5 \times 10^9/l$ i teškim ili recidivirajućim infekcijama u anamnezi, dugotrajna primjena Grastofila indicirana je za povećanje broja neutrofila i smanjenje incidencije i trajanja događaja povezanih s infekcijom.

Grastofil je indiciran za liječenje perzistentne neutropenije (ABN manji ili jednak $1,0 \times 10^9/l$) u bolesnika s uznapređovalom HIV-infekcijom, kako bi se smanjio rizik od bakterijskih infekcija kad druge mogućnosti liječenja neutropenije nisu prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Grastofil se smije primijenjivati samo u suradnji s onkološkim centrom koji ima iskustva u liječenju čimbenikom poticanja rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) i hematologiji te ima neophodne dijagnostičke mogućnosti. Postupke mobilizacije i afereze potrebno je provesti u suradnji s onkološko-

hematološkim centrom s prihvatljivim iskustvom u tom području u kojem se praćenje progenitorskih krvotvornih stanica može provoditi na ispravan način.

Standardna citotoksična kemoterapija

Doziranje

Preporučena doza Grastofila je 0,5 MU/kg/dan (5 mikrograma/kg/dan). Prva doza Grastofila treba se primijeniti najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima supkutano je primjenjivana doza od 230 mikrograma/m²/dan (od 4,0 do 8,4 mikrograma/kg/dan).

Svakodnevnu primjenu Grastofila potrebno je nastaviti sve do prestanka očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Nakon primjene standardne kemoterapije za liječenje solidnih tumora, limfoma i limfoidne leukemije, očekuje se da će trajanje liječenja potrebno da se zadovolje ovi kriteriji iznositi najviše 14 dana. Nakon indukcijske i konsolidacijske faze u liječenju akutne mijeloične leukemije, trajanje liječenja može biti znatno dulje (do 38 dana) ovisno o vrsti, dozi i protokolu citotoksične kemoterapije koja se primjenjuje.

U bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, prolazno povećanje broja neutrofila obično uslijedi 1-2 dana nakon početka terapije Grastofilom. Međutim, da bi se zadržao odgovor na liječenje, terapija Grastofilom ne smije se prekinuti prije očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Ne preporučuje se preuranjeni prekid terapije Grastofilom, prije očekivanog pada broja neutrofila na najnižu vrijednost.

Način primjene

Grastofil se može davati svakodnevno supkutanom injekcijom ili svakodnevno intravenskom infuzijom, razrijeđen u 5%-tnoj otopini glukoze koja se daje tijekom 30 minuta (vidjeti dio 6.6). U većini se slučajeva prednost daje supkutanom putu primjene. Neki dokazi iz ispitivanja primjene jednokratne doze pokazuju da intravenska primjena može skratiti trajanje učinka. Klinička važnost ovog nalaza za primjenu višestrukih doza nije jasna. Izbor puta primjene treba ovisiti o kliničkim okolnostima u pojedinom slučaju.

Bolesnici liječeni mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Doziranje

Preporučena početna doza Grastofila je 1,0 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan). Prvu dozu Grastofila treba dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i najmanje 24 sata nakon injekcije/infuzije koštane srži.

Nakon prestanka pada broja neutrofila na najnižu vrijednost, dnevnu dozu Grastofila potrebno je prilagoditi odgovoru neutrofila na sljedeći način:

Apsolutni broj neutrofila (ABN)	Prilagodba doze Grastofila
ABN > 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom 3 uzastopna dana	Sniziti na 0,5 MU/kg/dan (5 mikrograma/kg/dan)
Zatim, ako ABN ostane > 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom još 3 uzastopna dana	Prekinuti Grastofil
Ako se ABN smanji na < 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom razdoblja liječenja, dozu Grastofila potrebno je ponovno povisiti sukladno gore opisanim koracima.	
ABN = apsolutni broj neutrofila	

Način primjene

Grastofil se može primijeniti putem 30-minutne ili 24-satne intravenske injekcije/infuzije ili putem kontinuirane 24-satne supkutane injekcije/infuzije. Grastofil se treba razrijediti u 20 ml 5%-tne otopine glukoze (vidjeti dio 6.6).

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u bolesnika u tijeku mijelosupresivne i mijeloablativne terapije nakon kojeg slijedi transplantacija autogenih progenitorskih stanica periferne krvi

Doziranje

Preporučena doza Grastofila za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi kad se primjenjuje sam iznosi 1,0 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Planiranje leukafereze: jedna ili dvije leukafereze 5. i 6. dan, što je često dovoljno. U drugim okolnostima mogu biti potrebne dodatne leukafereze. Grastofil je potrebno primjenjivati sve do posljednje leukafereze.

Preporučena doza Grastofila za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije iznosi 0,5 MU/kg/dan (5 mikrograma/kg/dan) od prvog dana nakon završetka kemoterapije do očekivanog najnižeg pada broja neutrofila te njihovog oporavka do normalnog raspona vrijednosti. Leukaferazu je potrebno provoditi tijekom razdoblja kad se ABN poveća s $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U bolesnika koji nisu primili mnogo ciklusa kemoterapije obično je dovoljna jedna leukafereza. U drugim se okolnostima preporučuje dodatna leukafereza.

Način primjene

Kad se za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi primjenjuje samo Grastofil

Grastofil se može primijeniti putem 24-satne supkutane kontinuirane infuzije ili supkutane injekcije. Kada se daje injekcijom/infuzijom, Grastofil se treba razrijediti u 20 ml 5%-tne otopine glukoze (vidjeti dio 6.6)

Kada se Grastofil primjenjuje za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije

Grastofil se treba primijeniti putem supkutane injekcije.

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogenih progenitorskih stanica periferne krvi

Doziranje

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih darivatelja, Grastofil je potrebno primijeniti u dozi od 1,0 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) tijekom 4-5 uzastopnih dana. Leukaferazu je potrebno započeti 5. dana i, ako je potrebno, nastaviti do 6. dana kako bi se prikupilo 4×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Način primjene

Grastofil se treba primijeniti putem supkutane injekcije.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Doziranje

Kongenitalna neutropenija: preporučena početna doza je 1,2 MU/kg/dan (12 mikrograma/kg/dan) primijenjena u jednoj ili više doza.

Idiopatska ili ciklička neutropenija: Preporučena početna doza je 0,5 MU/kg/dan (5 mikrograma/kg/dan) primijenjena u jednoj ili više doza.

Prilagodba doze: Grastofil je potrebno primjenjivati svakodnevno supkutanom injekcijom sve dok broj neutrofila ne poraste i održi se iznad vrijednosti od $1,5 \times 10^9/l$. Po odgovoru na liječenje, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje te razine. Potrebna je dugotrajna svakodnevna primjena kako bi se održao odgovarajući broj neutrofila. Nakon jednog do dva tjedna liječenja, početnu dozu moguće je udvostručiti ili smanjiti na pola ovisno o odgovoru bolesnika. Nakon toga, dozu je kod svakog pojedinog bolesnika moguće prilagođavati svaka 1-2 tjedna kako bi se prosječan broj neutrofila održao na vrijednostima između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. Brži raspored povećanja doze može se razmotriti u bolesnika koji imaju teške infekcije. U kliničkim je ispitivanjima 97% bolesnika koji su odgovorili na liječenje imalo potpuni odgovor pri dozama $\leq 2,4$ MU/kg/dan (24 mikrograma/kg/dan). Sigurnost dugotrajne primjene Grastofila u dozama većim od 2,4 MU/kg/dan (24 mikrograma/kg/dan) u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom nije utvrđena.

Način primjene

Kongenitalna, idiopatska ili ciklička neutropenija: Grastofil se treba primijeniti putem supkutane injekcije.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Doziranje

Za obrat neutropenije

Preporučena početna doza Grastofila je 0,1 MU/kg/dan (1 mikrograma/kg/dan) uz titraciju do najviše 0,4 MU/kg/dan (4 mikrograma/kg/dan) dok se ne postigne normalan broj neutrofila koji je moguće održati ($ABN > 2,0 \times 10^9/l$). U kliničkim studijama, > 90% bolesnika je odgovorilo na te doze, postižući obrat neutropenije s medijanom od 2 dana.

Malom broju bolesnika (< 10%), bile su potrebne doze do 1,0 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) kako bi se postigao obrat neutropenije.

Za održavanje normalnog broja neutrofila

Nakon što se postigne obrat neutropenije, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se početna prilagodba doze na 30 MU/dan (300 mikrograma/dan) primijenjena svaki drugi dan. Može biti potrebna daljnja prilagodba doze, što se određuje prema ABN bolesnika, za održavanje broja neutrofila na $> 2,0 \times 10^9/l$. U kliničkim je ispitivanjima bila potrebna primjena doze od 30 MU/dan (300 mikrograma/dan) 1 do 7 dana tjedno kako bi se održao $ABN > 2,0 \times 10^9/l$, uz medijan učestalosti doziranja od 3 dana tjedno. Može biti potrebna dugotrajna primjena kako bi se održao $ABN > 2,0 \times 10^9/l$.

Način primjene

Obrat neutropenije ili održavanje normalnog broja neutrofila: Grastofil se treba primijeniti putem supkutane injekcije.

Posebne populacije

Starije osobe

Klinička ispitivanja s filgrastimom uključivala su i mali broj starijih bolesnika, ali posebna ispitivanja nisu provedena u ovoj skupini bolesnika i stoga ne postoje posebne preporuke za doziranje.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega/jetre

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pokazuju farmakokinetički i farmakodinamički profil sličan onome kod zdravih pojedinaca. U takvim okolnostima nije potrebna prilagodba doze.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom i karcinomom

Šezdeset pet posto bolesnika u kliničkom programu ispitivanja primjene kod teške kronične neutropenije bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost liječenja bila je očita za ovu dobnu skupinu, u kojoj je većina bolesnika imala kongenitalnu neutropeniju. Nije bilo razlike u sigurnosnim profilima u pedijatrijskih bolesnika liječenih zbog teške kronične neutropenije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u djece i adolescenata koji primaju citotoksičnu kemoterapiju slične onima u odraslih.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika iste su kao one za odrasle koji primaju mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Posebna upozorenja i mjere opreza u svim indikacijama

Preosjetljivost

Kod bolesnika liječenih filgrastimom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koje su se javile kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje filgrastimom mora se trajno prekinuti u bolesnika koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Filgrastim se ne smije primjenjivati kod bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na filgrastim ili pegfilgrastim.

Plućne nuspojave

Nakon primjene G-CSF-a zabilježene su plućne nuspojave, osobito intersticijska bolest pluća. Bolesnici koji su nedavno imali plućne infiltrate ili pneumoniju mogu biti pod povećanim rizikom. Pojava plućnih znakova kao što su kašalj, vrućica i dispneja povezanih s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i smanjenjem plućne funkcije mogu biti preliminarni znakovi akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). Potrebno je prekinuti primjenu filgrastima i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Glomerulonefritis

U bolesnika koji primaju filgrastim i pegfilgrastim zabilježen je glomerulonefritis. Općenito, događaji glomerulonefritisa riješili su se nakon smanjenja doze ili prestanka primjene filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje analizom mokraće.

Stanje povećane kapilarne propusnosti

Nakon primjene čimbenika poticanja granulocitnih kolonija (G-CSF) zabilježena je pojava stanja povećane kapilarne propusnosti („sindrom kapilarnog curenja“), koje u slučaju nepravodobnog liječenja može biti opasno po život, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija. Bolesnike u kojih se pojave simptomi stanja povećane kapilarne propusnosti potrebno je pomno pratiti i primijeniti standardno simptomatsko liječenje, što može uključivati i intenzivnu skrb (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene zabilježeni su u bolesnika

i zdravih darivatelja nakon primjene filgrastima. U nekim je slučajevima ruptura slezene imala smrtni ishod. Stoga je potrebno pažljivo mjeriti veličinu slezene (npr., kliničkim pregledom, ultrazvukom). Dijagnozu rupture slezene potrebno je razmotriti u darivatelja i/ili bolesnika koji navode bol u gornjem lijevom dijelu abdomena ili vrhu ramena. Zabilježeno je da sniženje doze filgrastima usporava ili zaustavlja progresiju povećanja slezene u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, dok je u 3% bolesnika bila potrebna splenektomija.

Rast zloćudnih stanica

Čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija može potaknuti rast mijeloičnih stanica *in vitro* i slični se učinci mogu opaziti na nekim nemijeloičnim stanicama *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili kronična mijeloična leukemija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom ili kroničnom mijeloičnom leukemijom nisu ustanovljene. Primjena filgrastima nije indicirana u tim stanjima. Potrebno je osobito pažljivo razlučiti dijagnozu blastične transformacije kronične mijeloične leukemije od akutne mijeloične leukemije.

Akutna mijeloična leukemija

S obzirom na ograničene podatke o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa sekundarnom AML, filgrastim je potrebno primjenjivati s oprezom. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML u dobi < 55 godina s dobrim citogenetskim nalazom [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)] nisu ustanovljene.

Trombocitopenija

U bolesnika koji primaju filgrastim zabilježena je trombocitopenija. Broj trombocita potrebno je pažljivo mjeriti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom u kojih se razvije trombocitopenija (broj trombocita <100 x 10⁹/l) potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ili sniženje doze filgrastima.

Leukocitoza

Broj bijelih krvnih stanica od 100 x 10⁹/l ili veći uočen je u manje od 5% onkoloških bolesnika koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MU/kg/dan (3 µg/kg/dan). Nisu zabilježeni nikakvi neželjeni učinci koji se mogu izravno pripisati ovom stupnju leukocitoze. Međutim, s obzirom na moguće rizike povezane s teškom leukocitozom, broj bijelih krvnih stanica potrebno je provjeravati u redovitim vremenskim intervalima tijekom primjene filgrastima. Ako broj leukocita prijeđe vrijednost od 50 x 10⁹/l nakon očekivanog pada na najnižu vrijednost, potrebno je odmah prekinuti primjenu filgrastima. Kad se primjenjuje za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi, potrebno je prekinuti primjenu ili smanjiti dozu filgrastima ako se broj leukocita poveća na > 70 x 10⁹/l.

Imunogeničnost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost izazivanja imunogenosti. Stopa stvaranja protutijela protiv filgrastima je u pravilu niska. Vezujuća protutijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, međutim do sada nisu povezana s neutralizirajućom aktivnošću.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a. Vidjeti dio 4.8.

Posebna upozorenja i mjere opreza u vezi s istodobno prisutnim bolestima

Posebne mjere opreza kod nasljednog obilježja srpastih stanica i anemije srpastih stanica

Uz primjenu filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica zabilježena je kriza srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnici trebaju s oprezom propisivati filgrastim u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica.

Osteoporoza

U bolesnika s postojećom osteoporozom koji su na kontinuiranoj terapiji filgrastimom dulje od 6 mjeseci indicirano je mjerenje gustoće kostiju.

Posebne mjere opreza u onkoloških bolesnika

Filgrastim se ne smije primjenjivati za povećanje doze citotoksične kemoterapije iznad ustanovljenih režima doziranja.

Rizici povezani s visokim dozama kemoterapije

Potrebno je s posebnim oprezom pristupiti uporabi visokih doza kemoterapijskih lijekova u liječenju bolesnika jer se nije pokazalo da to poboljšava smanjenje rezultate liječenja, a pojačane doze kemoterapijskih lijekova mogu dovesti do povećane toksičnosti uključujući srčane, plućne, neurološke i dermatološke učinke (pogledati upute o lijeku za informacije o propisivanju određenih kemoterapijskih lijekova).

Učinak kemoterapije na eritrocite i trombocite

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje trombocitopeniju i anemiju zbog mijelosupresivne kemoterapije. Zbog mogućnosti primanja viših doza kemoterapijskih lijekova (npr. pune doze u propisanom protokolu) bolesnik može imati povećan rizik od trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito mjerenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez kad se primjenjuje jedan kemoterapijski lijek ili kombinacija kemoterapijskih lijekova za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Pokazalo se da primjena filgrastimom mobiliziranih progenitorskih stanica periferne krvi smanjuje jačinu i trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresivne ili mijeloablativne kemoterapije.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća

U opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet, mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) bili su povezani s primjenom pegfilgrastima, drugog G-CSF lijeka, zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća. Nije primijećena slična povezanost između filgrastima i MDS-a / AML-a. Unatoč tome, bolesnike s rakom dojke i bolesnike s rakom pluća treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma MDS-a / AML-a.

Druge posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem mijeloičnih progenitorskih stanica nisu ispitani. Filgrastim primarno djeluje na preteče neutrofila preko kojih iskazuje svoje učinke na povećanje broja neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem preteča odgovor neutrofila može biti smanjen (kao u onih liječenih visokim dozama radioterapije ili kemoterapijskih lijekova ili onih s malignom infiltracijom koštane srži).

U bolesnika koji su prije transplantacije primali visoke doze kemoterapijskih lijekova povremeno su zabilježeni krvožilni poremećaji, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine.

Zabilježeni su slučajevi reakcije presatka protiv primatelja (GvHD) i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pojačana krvotvorna aktivnost koštane srži kao odgovor na liječenje čimbenikom rasta povezana je s prolaznim abnormalnim snimkama kostiju. To treba uzeti u obzir kad se tumače rezultati radioloških pretraga.

Posebne mjere opreza u bolesnika u kojih se provodi mobilizacija stanica periferne krvi

Mobilizacija

Nema prospektivnih, randomiziranih usporedbi dvije preporučene metode mobilizacije (samo

filgrastimom ili u kombinaciji s mijelosupresivnom kemoterapijom) u iste populacije bolesnika. Stupanj varijacije između pojedinih bolesnika i između laboratorijskih pretraga CD34⁺ stanica znači da je teško napraviti izravnu usporedbu između različitih ispitivanja. Stoga je teško preporučiti optimalnu metodu. Izbor metode mobilizacije potrebno je razmatrati u odnosu na ukupne ciljeve liječenja u pojedinog bolesnika.

Prethodno izlaganje citotoksičnim lijekovima

Bolesnici koji su prethodno primali mijelosupresivno liječenje visokim dozama možda neće postići dovoljnu mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi kojom bi se postigao preporučeni minimalni prinos ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg) ili ubrzao oporavak trombocita do istog stupnja.

Neka citotoksični lijekovi imaju izrazito toksično djelovanje na krvotvorne stanice preteče i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Lijekovi poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatine, kad se primjenjuju tijekom duljih razdoblja prije pokušaja mobilizacije progenitorskih stanica, mogu smanjiti prinos tih stanica. Međutim, pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatine ili karmustina (BCNU) zajedno s filgrastimom učinkovita za mobilizaciju progenitorskih stanica. Kad se razmatra transplantacija progenitorskih stanica periferne krvi, savjetuje se planirati postupak mobilizacije matičnih stanica rano tijekom liječenja bolesnika. Osobit oprez potrebno je posvetiti broju mobiliziranih progenitorskih stanica u takvih bolesnika prije primjene visoke doze kemoterapije. Ako prinos nije odgovarajući, mjereno prema gore navedenim kriterijima, potrebno je razmotriti druge oblike liječenja za koje nije potrebna potpora progenitorskih stanica.

Procjena prinosa progenitorskih stanica

Pri procjeni broja progenitorskih stanica prikupljenih u bolesnika liječenih filgrastimom, posebnu pozornost treba posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati analize broja CD34⁺ stanica protočnim citometrom razlikuju se ovisno o tome koja se točno metodologija koristila pa se stoga preporučeni brojevi na temelju ispitivanja u drugim laboratorijima trebaju tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa između broja CD34⁺ stanica vraćenih infuzijom i brzine oporavka trombocita nakon visokih doza kemoterapije pokazuje složen, ali kontinuirani odnos.

Preporučeni najmanji prinosi od $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg temelje se na opisanom iskustvu koje je dovelo do odgovarajućeg hematološkog oporavka. Čini se da prinosi veći od ovog prinosa koreliraju s bržim oporavkom, a oni manji sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih darivatelja u kojih se provodi mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi

Zdravi darivatelji nemaju izravnu kliničku korist od mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi pa taj postupak treba razmatrati samo u svrhu transplantacije alogenih matičnih stanica.

Mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi potrebno je razmatrati samo u darivatelja koji zadovoljavaju normalne kliničke i laboratorijske kriterije prema kojima su pogodni za darivanje matičnih stanica uz posebnu pozornost na hematološke vrijednosti i zarazne bolesti.

Sigurnost i djelotvornost filgrastima nije procijenjena u zdravih darivatelja mlađih od 16 godina ili starijih od 60 godina.

Prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima i leukaferaze bila je opažena u 35% ispitanika. Među njima su bila zabilježena dva slučaja s brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$ koja su pripisana postupku leukaferaze.

Ako je potrebno više od jedne leukaferaze, osobitu pozornost potrebno je posvetiti darivateljima s brojem trombocita $< 100 \times 10^9/l$ prije leukaferaze; općenito aferezu se ne smije provoditi ako je broj trombocita $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferaza se ne smije provoditi u darivatelja koji uzimaju antikoagulacijske lijekove ili za koje se

zna da imaju narušenu hemostazu.

Darivatelje koji prime G-CSF za mobilizaciju stanica periferne krvi potrebno je pratiti sve dok se hematološki pokazatelji ne vrate na normalne vrijednosti.

Posebne mjere opreza u primatelja alogenih progenitorskih stanica periferne krvi mobiliziranih filgrastimom

Sadašnji podaci pokazuju da imunološke interakcije između alogenog presatka progenitorskih stanica periferne krvi i primatelja mogu biti povezane s povećanim rizikom od akutnog i kroničnog GvHD-a u usporedbi s transplantacijom koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom kongenitalnom neutropenijom koji imaju leukemiju ili u kojih postoji dokaz razvoja leukemije.

Krvna slika

Nastaju i druge promjene krvnih stanica, uključujući anemiju i prolazna povećanja broja mijeloičnih progenitorskih stanica, što zahtijeva pažljivo mjerenje broja krvnih stanica.

Napredovanje u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Potreban je poseban oprez kod dijagnoze teškom kroničnom neutropenijom kako bi je se razlikovalo od drugih krvotvornih poremećaja kao što su aplastična anemija, mijelodisplazija i mijeloična leukemija. Prije liječenja potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita te procjenu morfologije i kariotipa koštane srži.

U kliničkim je ispitivanjima kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom liječenih filgrastimom postojala niska učestalost (približno 3%) mijelodisplastičnih sindroma (MDS) ili leukemije. To je opaženo samo u bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. MDS i leukemije prirodne su komplikacije ove bolesti i nije sigurno jesu li povezane s liječenjem filgrastimom. Kod podskupine od približno 12% bolesnika koji su imali normalne citogenetske nalaze na početku kasnije su se, na rutinskom ponavljanju pretrage, otkrile abnormalnosti, uključujući monosomiju 7. Trenutno nije jasno predisponira li dugotrajno liječenje bolesnike s teškom kroničnom neutropenijom za citogenetske abnormalnosti, MDS ili leukemijsku transformaciju. Preporučuje se provoditi morfološka i citogenetska ispitivanja koštane srži u bolesnika u redovitim vremenskim razmacima (približno svakih 12 mjeseci).

Druge posebne mjere opreza

Potrebno je isključiti uzroke prolazne neutropenije, kao što su virusne infekcije.

Hematurija je bila česta, a proteinurija se javljala u malog broja bolesnika. Potrebno je redovito provoditi analizu mokraće zbog praćenja tih događaja.

Sigurnost i djelotvornost u novorođenčadi i bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ustanovljene.

Posebne mjere opreza u bolesnika s HIV-infekcijom

Krvna slika

Apsolutni broj neutrofila (ABN) potrebno je pažljivo pratiti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. Neki bolesnici mogu vrlo brzo odgovoriti i znatnim povećanjem broja neutrofila na početnu dozu filgrastima. Preporučuje se svakodnevno mjeriti ABN tijekom prva 2 do 3 dana primjene filgrastima. Nakon toga, preporučuje se mjeriti ABN najmanje dvaput tjedno tijekom prva dva tjedna, a potom jedanput tjedno ili jedanput svaki drugi tjedan tijekom terapije održavanja. Tijekom isprekidane primjene filgrastima u dozi od 30 MU (300 mikrograma)/dan, mogu postojati velike fluktuacije ABN u bolesnika tijekom vremena. Da bi se odredio najmanji broj ABN kod bolesnika, preporučuje se uzimati uzorke krvi za mjerenje ABN neposredno prije primjene planirane doze filgrastima.

Rizik povezan s povišenim dozama mijelosupresivnih lijekova

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje pojavu trombocitopenije i anemije zbog mijelosupresivnih lijekova. Zbog mogućnosti primanja viših doza ili većeg broja ovih lijekova tijekom liječenja filgrastimom, bolesnik može imati povećan rizik od razvoja trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito praćenje krvne slike (vidjeti gore).

Infekcije i zloćudne bolesti koje uzrokuju mijelosupresiju

Neutropenija može biti posljedica infiltracije koštane srži uzročnicima oportunističkih infekcija kao što je kompleks *Mycobacterium avium* ili zloćudnom bolešću kao što je limfom. U bolesnika s poznatim infekcijama ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž, razmotrite odgovarajuće liječenje tog osnovnog stanja uz primjenu filgrastima za liječenje neutropenije. Učinci filgrastima na neutropeniju uzrokovanu infekcijom ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž nisu dobro ustanovljeni.

Svi bolesnici

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

U dojenčadi i male djece (mlađe od 2 godine) možda još nije moguće uspostaviti dijagnozu nasljednog nepodnošenja fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se primjenjuju intravenski mogu biti opasni po život i trebaju biti kontraindicirani u ovoj populaciji osim ako postoji izrazita klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je za svakog bolesnika uzeti detaljnu povijest bolesti vezano uz simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Pokrov igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost filgrastima primijenjenog istog dana kad i mijelosupresivna citotoksična kemoterapija nije do kraja ustanovljena. S obzirom na osjetljivost mijeloidnih stanica koje se brzo dijele na mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju, ne preporučuje se primjena filgrastima u razdoblju od 24 sata prije do 24 sata poslije kemoterapije. Preliminarni dokazi kod malog broja bolesnika liječenih istovremeno filgrastimom i 5-fluorouracilom pokazuju da to može pogoršati težinu neutropenije.

Moguće interakcije s drugim čimbenicima rasta krvotvornih stanica i citokinima još nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Budući da litij potiče oslobađanje neutrofila, litij će vjerojatno pojačati učinak filgrastima. Iako ova interakcija nije službeno ispitana, nema dokaza da je takva interakcija štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni filgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Povećana incidencija gubitaka embrija opažena je u kunića pri izloženosti višestruko većoj od kliničke izloženosti i u prisutnosti toksičnosti za majku (vidjeti dio 5.3). U literaturi se spominju slučajevi u kojima je zabilježen prolaz filgrastima kroz posteljicu u trudnica.

Ne preporučuje se koristiti filgrastim tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se filgrastim/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja filgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Filgrastim nije utjecao ni na reproduktivnu sposobnost niti na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Filgrastim malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene filgrastima može se pojaviti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave koje mogu nastati tijekom liječenja filgrastimom uključuju: anafilaktičku reakciju, ozbiljne plućne nuspojave (uključujući intersticijsku upalu pluća i ARDS), stanje povećane kapilarne propusnosti, tešku splenomegaliju/rupturu slezene, napredovanje u mijelodisplastični sindrom ili leukemiju u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, GvHD u bolesnika kojima je prenesena alogena koštana srž ili su presađene progenitorske stanice periferne krvi i kriza srpastih stanica u bolesnika s anemijom srpastih stanica.

Najčešće prijavljene nuspojave su pireksija, mišićno-koštana bol (koja uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u udovima, mišićno-koštanu bol, mišićno-koštanu bol u prsnoj koži, bol u vratu), anemija, povraćanje i mučnina. U kliničkim ispitivanjima u onkoloških bolesnika, mišićno-koštana bol bila je blaga do umjerena u 10% bolesnika te jaka u 3% bolesnika.

Tablični sažetak nuspojava

Podaci u tablicama niže opisuju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i putem spontanijh prijava. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
Infekcije i infestacije		sepsa bronhitis infekcija gornjih dišnih putova infekcija mokraćnog sustava		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija anemija ^e	splenomegalija ^a snižen hemoglobin ^e	leukocitoza ^a	ruptura slezene ^a anemija srpastih stanica s krizom
Poremećaji			preosjetljivost	anafilaktička

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
imunološkog sustava			preosjetljivost na lijek ^a reakcija presatka protiv primatelja ^b	reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit ^a povišena laktat dehidrogenaza u krvi	hiperuricemija povišena mokraćna kiselina u krvi	snižena glukoza u krvi pseudogiht ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) poremećaji volumena tekućine
Psihijatrijski poremećaji		nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^a	omaglica hipoestezija parestezija		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija hipotenzija	venookluzivna bolest ^d	stanje povećane kapilarne propusnosti ^a aortitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		hemoptiza dispneja kašalj ^a orofaringealna bol ^{a,e} epistaksa	akutni respiratorni distres sindrom ^a respiratorno zatajenje ^a edem pluća ^a krvarenje u plućima intersticijska bolest pluća ^a infiltracija pluća ^a hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje ^{a, e} povraćanje ^{a, e} mučnina ^a	oralna bol konstipacija ^e		
Poremećaji jetre i žuči		hepatomegalija povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena aspartat aminotransferaza povišena gamaglutamil transferaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija ^a	osip ^a eritem	makulopapularni osip	kožni vaskulitis ^a Sweetsov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza)
Poremećaji mišićno-	mišićno-koštana bol ^c	mišićni spazmi	osteoporoza	smanjena gustoća kosti

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
koštanog sustava i vezivnog tkiva				egzacerbacija reumatoidnog artritisa
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija hematurija	proteinurija	glomerulonefritis abnormalnosti nalaza mokraće
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor ^a upala sluznica ^a pireksija	bol u prsištu ^a bol ^a astenija ^a malaksalost ^e periferni edem ^e	reakcija na mjestu injekcije	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		transfuzijska reakcija ^e		

^aVidjeti dio: Opis odabranih nuspojava

^bZabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dio: Opis odabranih nuspojava)

^cUključuje koštanu bol, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u udovima, mišićno-koštanu bol prsišta, bol u vratu

^dSlučajevi opaženi nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika kojima je transplantirana koštana srž ili je rađena mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi

^eŠtetni događaji opaženi s višom incidencijom u bolesnika liječenih filgrastimom nego u onih koji su primali placebo, a koji su povezani s posljedicama osnovne zloćudne bolesti ili citotoksičnom kemoterapijom

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Pojava reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju zabilježena je na početku i kasnije tijekom liječenja bolesnika koji su primali filgrastim. Općenito su takvi slučajevi bili češći nakon intravenske primjene. U nekim slučajevima, simptomi su se ponovno pojavili kod ponovnog izlaganja, što ukazuje na uzročno-posljedični odnos. Primjenu filgrastima potrebno je trajno prekinuti u bolesnika koji razviju ozbiljnu alergijsku reakciju.

Plućni štetni događaji

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, u nekim su slučajevima zabilježeni štetni učinci na pluća uključujući intersticijsku bolest pluća, plućni edem i infiltraciju pluća, s ishodom u obliku respiratornog zatajenja ili akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), koji može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene filgrastima zabilježeni su slučajevi splenomegalije i rupture slezene. Neki slučajevi rupture slezene imali su smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Stanje povećane kapilarne propusnosti

Slučajevi stanja povećane kapilarne propusnosti zabilježeni su uz primjenu čimbenika poticanja granulocitnih kolonija. Uglavnom su se očitovali u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima, onih sa sepsom, u bolesnika koji su uzimali više od jednog kemoterapijskog lijeka i u bolesnika u kojih se provodila afereza (vidjeti dio 4.4).

Kožni vaskulitis

U bolesnika liječenih filgrastimom zabilježen je kožni vaskulitis. Mehanizam nastanka vaskulitisa u bolesnika koji primaju filgrastim nije poznat. Kožni vaskulitis zabilježen je u 2% bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom tijekom dugotrajne primjene.

Leukocitoza

Leukocitoza (leukociti $> 50 \times 10^9/l$) je bila opažena u 41% zdravih darivatelja, a prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon liječenja filgrastimom i leukaferoze bila je opažena u 35% darivatelja (vidjeti dio 4.4).

Sweetsov sindrom

U bolesnika liječenih filgrastimom zabilježeni su slučajevi Sweetsovog sindroma (akutne febrilne neutrofilne dermatoze).

Pseudogicht (pirofosfatna hondrokalciinoza)

U onkoloških bolesnika liječenih filgrastimom zabilježen je pseudogicht (pirofosfatna hondrokalciinoza).

GvHD (reakcija presatka protiv primatelja)

Zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja filgrastima u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u odraslih i djece koji primaju citotoksičnu kemoterapiju slične, što ukazuje na to da nema razlike u farmakokinetici filgrastima povezane s dobi. Jedina dosljedno prijavljivana nuspojava bila je mišićno-koštana bol, što se ne razlikuje od iskustva u odrasle populacije.

Nema dovoljno podataka za daljnju procjenu primjene filgrastima u pedijatrijskih ispitanika.

Ostale posebne populacije

Primjena u starijih osoba

Sveukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti nisu uočene između ispitanika starijih od 65 godina u odnosu na mlađe odrasle (> 18 godina) ispitanike koji primaju citotoksičnu kemoterapiju te kliničkim iskustvom nije identificirana razlika u odgovorima između starijih i mlađih odraslih bolesnika. Ne postoji dovoljno podataka za procjenu primjene filgrastima u starijih ispitanika pri drugim odobrenim indikacijama za Grastofil.

Pedijatrijski bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Slučajevi smanjene gustoće kostiju i osteoporoze zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji se dugotrajno liječe filgrastimom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja Grastofilom nisu ustanovljeni. Prekid liječenja filgrastimom obično rezultira smanjenjem cirkulirajućih neutrofila za 50% u roku od 1 do 2 dana, uz povratak na normalne vrijednosti u roku od 1 do 7 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulansi, čimbenici poticanja rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Grastofil je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamički učinci

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira stvaranje i oslobađanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Grastofil sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim) i uzrokuje znatno povećanje broja neutrofila u perifernoj krvi u roku od 24 sata, uz manja povećanja broja monocita. U nekih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, filgrastim može također izazvati manje povećanje broja cirkulirajućih eozinofila i bazofila u odnosu na početne vrijednosti; neki od tih bolesnika mogu imati eozinofiliju ili bazofiliju još prije početka liječenja. Povećanje broja neutrofila ovisi o dozi pri primjeni preporučenih doza. Neutrofil stvoren u odgovoru na filgrastim pokazuje normalnu ili pojačanu funkciju, kako se pokazalo pri ispitivanju kemotaktične i fagocitne funkcije. Nakon prestanka liječenja filgrastimom, broj cirkulirajućih neutrofila smanji se za 50% u roku od 1 do 2 dana te na normalne vrijednosti unutar 1 do 7 dana.

Primjena filgrastima u bolesnika na citotoksičnoj kemoterapiji dovodi do značajnog smanjenja incidencije, težine i trajanja neutropenije i febrilne neutropenije. Liječenje filgrastimom značajno smanjuje trajanje febrilne neutropenije, primjenu antibiotika i hospitalizaciju nakon indukcijske kemoterapije zbog akutne mijelogene leukemije ili mijeloablativnoga liječenja nakon kojeg slijedi transplantacija koštane srži. Incidencija vrućice i dokumentiranih infekcija nije bila smanjena u tim situacijama. Trajanje vrućice nije bilo smanjeno u bolesnika na mijeloablativnom liječenju prije transplantacije koštane srži.

Primjena filgrastima, bilo samog ili nakon kemoterapije, mobilizira krvotvorne stanice preteče u perifernu krv. Ove autologne progenitorske stanice periferne krvi mogu se prikupiti i dati infuzijom nakon visokih doza citotoksične terapije, bilo umjesto ili kao dodatak presađivanju koštane srži. Infuzija progenitorskih stanica periferne krvi ubrzava oporavak krvotvorne funkcije smanjujući trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i potrebu za transfuzijom trombocita.

Primatelji alogених progenitorskih stanica periferne krvi mobiliziranih filgrastimom imali su značajno brži hematološki oporavak, što je dovelo do značajnog smanjenja vremena do oporavka trombocita bez potpore u usporedbi s transplantacijom alogene koštane srži.

Jedno retrospektivno Europsko ispitivanje u kojem se procjenjivala primjena G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži u bolesnika s akutnim leukemijama ukazalo je na povećan rizik od GvHD-a, mortaliteta povezanog s liječenjem i mortaliteta kad se primjenjivao G-CSF. U posebnom retrospektivnom međunarodnom ispitivanju u bolesnika s akutnim i kroničnim mijelogenim leukemijama nije opažen nikakav učinak na rizik od GvHD-a, mortalitet povezan s liječenjem i mortalitet. Metaanaliza ispitivanja alogених transplantata, koja je uključila rezultate devet prospektivnih randomiziranih ispitivanja, 8 retrospektivnih ispitivanja i 1 ispitivanja parova, nije utvrdila utjecaj na rizik od akutnog GvHD, kroničnog GvHD a ili rani mortalitet povezan s liječenjem.

Relativni rizik (95% CI) za GvHD i mortalitet povezan s liječenjem nakon liječenja G-CSF-om nakon transplantacije koštane srži					
Publikacija	Razdoblje ispitivanja	N	Akutni stupanj II-IV GvHD	Kronični GvHD	Mortalitet povezan s liječenjem
Metaanaliza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europsko retrospektivno ispitivanje (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Međunarodno retrospektivno ispitivanje (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analiza uključuje ispitivanja koja su uključivala transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja; u nekim se ispitivanjima primjenjivao GM-CSF

^b Analiza uključuje bolesnike koji su primili transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja.

Primjena filgrastima za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogenih progenitorskih stanica periferne krv

U zdravih darivatelja, doza od 1 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) koja se primjenjuje potkožno tijekom 4-5 dana uzastopno omogućuje prikupljanje $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja u većine darivatelja nakon dvije leukaferenze.

Primjena filgrastima u bolesnika, bilo djece ili odraslih, s teškom kroničnom neutropenijom (teška kongenitalna, ciklička i idiopatska neutropenija) izaziva trajno povećanje apsolutnog broja neutrofila u perifernoj krvi i smanjenje infekcija i s time povezanih događaja.

Primjena filgrastima u bolesnika s HIV-infekcijom održava normalan broj neutrofila što omogućuje planirano doziranje antivirusnih i/ili mijelosupresivnih lijekova. Nema dokaza da je u bolesnika s HIV-infekcijom liječenih filgrastimom povećana replikacija HIV-a.

Kao i kod drugih hematopoetskih čimbenika rasta, G-CSF *in vitro* iskazuje stimulirajuće djelovanje na ljudske endotelne stanice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene preporučenih doza, koncentracije u serumu bile su održane iznad 10 ng/ml tijekom 8-16 sati.

Distribucija

Volumen distribucije u krvi je približno 150 ml/kg.

Eliminacija

Pokazalo se da klirens filgrastima slijedi farmakokinetiku prvog reda kako nakon supkutane, tako i nakon intravenske primjene. Poluvijek eliminacije filgrastima iz seruma iznosi približno 3,5 sati, uz brzinu klirensa od približno 0,6 ml/min/kg. Kontinuirana infuzija filgrastima tijekom razdoblja od najviše 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali od transplantacije autologne koštane srži nije dovela do nakupljanja lijeka i poluvijek eliminacije je bio usporediv.

Linearnost

Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i serumskih koncentracija filgrastima, bilo da je primijenjen intravenski ili supkutano.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u trajanju do 1 godine s filgrastimom otkrivene su promjene koje se pripisuju očekivanom farmakološkom djelovanju koje uključuje povećanje broja leukocita, mijeloidnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu granulopoezu i povećanje slezene. Sve su se promjene povukle nakon prekida liječenja.

Učinci filgrastima na prenatalni razvoj bili su ispitivani u štakora i kunića. Intravenska (80 µg/kg/dan) primjena filgrastima u kunića tijekom razdoblja organogeneze bila je toksična za majku, povećala je broj spontanih pobačaja, gubitaka nakon implantacije zametka, te smanjila prosječnu veličina živog legla i fetalne težine.

Na temelju prijavljenih podataka za drugi lijek s filgrastimom koji je sličan lijeku Grastofil zabilježeni su usporedivi nalazi uz povećane fetalne malformacije pri dozi od 100 µg/kg/dan, toksičnoj dozi za majku koja odgovara sistemske izloženosti približno 50-90 puta većoj od izloženosti koja se bilježi u bolesnika liječenih kliničkom dozom od 5 µg/kg/dan. Razina bez opaženog štetnog učinka za embrio-fetalnu toksičnost u ovom je ispitivanju bila 10 µg/kg/dan, a što odgovara sistemske izloženosti približno 3-5 puta većoj od izloženosti koja se bilježi u bolesnika liječenih kliničkom dozom.

U gravidnih štakorica nije zabilježena toksičnost za majku ili fetalna toksičnost kod doza do 575 µg/kg/dan. Kod mladunčadi štakora koji su primali filgrastim tijekom perinatalnog razdoblja i razdoblja laktacije zabilježeno je kašnjenje u vanjskoj diferencijaciji i zaostajanje u rastu (≥ 20 µg/kg/dan) te blago smanjena stopa preživljenja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim nije imao zabilježenog učinka na plodnost mužjaka i ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ledena acetatna kiselina
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Razrijeđeni filgrastim može se adsorbirati na staklo i plastične materijale.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za injekciju/infuziju u primjeni u trajanju od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i oni obično ne bi smjeli iznositi više od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako razrijeđenje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8°C). Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nehotično jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe štetno na stabilnost Grastofila. Ako je izloženost Grastofila trajala dulje od 24 sata ili je bio zamrznut više od jedanput, ne smije se upotrijebiti.

Unutar roka valjanosti a u svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi Grastofil iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne iznad 25°C) jednokratno u trajanju do 15 dana. Na kraju tog razdoblja, Grastofil se ne smije vratiti u hladnjak nego ga valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od stakla tipa I s neodvojivom iglom od nehrđajućeg čelika na vrhu i gradacijskom skalom s 1/40 otisnutim oznakama od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Pokrov igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (lateks, vidjeti dio 4.4). Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine.

Veličina pakiranja: kutije koje sadrže 1 ili 5 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Po potrebi, Grastofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze za injekciju/infuziju. Nikako se ne preporučuje razrijediti do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu je potrebno vizualno pregledati prije primjene. Smiju se primijeniti samo bistre otopine koje ne sadrže čestice. Ne tresti.

Za bolesnike koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Grastofil ne sadrži konzervanse. S obzirom na opasnost kontaminacije mikrobima, Grastofil u napunjenim štrcaljkama predviđen je isključivo za jednokratnu uporabu.

Kad se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Grastofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/877/003

EU/1/13/877/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. listopada 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 4. listopada 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Grastofil 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 30 MU (300 mikrograma) filgrastima
(600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 80 i voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju
1 napunjena štrcaljka (0,5 ml)
5 napunjenih štrcaljki (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Ne tresti.
Za supkutanu i intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Razrijeđenu otopinu Grastofila za injekciju/infuziju treba primijeniti unutar 24 sata kad se čuva na temperaturi od 2°C do 8°C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/877/001 1 napunjena štrcaljka
EU/1/13/877/002 5 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Grastofil 30 MU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NAPUNJENA ŠTRCALJKA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Grastofil 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki
filgrastim
s.c./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Grastofil 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 48 MU (480 mikrograma) filgrastima
(960 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 i voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju
1 napunjena štrcaljka (0,5 ml)
5 napunjenih štrcaljki (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Ne tresti.
Za supkutanu i intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Razrijeđenu otopinu Grastofila za injekciju/infuziju treba primijeniti unutar 24 sata kad se čuva na temperaturi od 2°C do 8°C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/877/003 1 napunjena štrcaljka
EU/1/13/877/004 5 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Grastofil 48 MU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NAPUNJENA ŠTRCALJKA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Grastofil 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki
filgrastim
s.c./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: informacije za korisnika

Grastofil 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki filgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Grastofil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Grastofil
3. Kako primjenjivati Grastofil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Grastofil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Grastofil i za što se koristi

Grastofil sadrži djelatnu tvar filgrastim. Grastofil je faktor rasta bijelih krvnih stanica (faktor stimulacije granulocitnih kolonija) te pripada skupini lijekova koji se nazivaju citokinima. Faktori rasta su proteini koji se prirodnim putem stvaraju u tijelu, no moguće ih je proizvesti i biotehnološkim postupkom te koristiti kao lijek. Grastofil djeluje tako što potiče koštanu srž na stvaranje većeg broja bijelih krvnih stanica.

Do smanjenja broja bijelih krvnih stanica (neutropenije) može doći iz više razloga, a to onda umanjuje sposobnost Vašeg tijela da se obrani od infekcije. Filgrastim potiče koštanu srž da brzo stvara nove bijele stanice.

Grastofil se može primjenjivati:

- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon liječenja kemoterapijom radi sprječavanja infekcija,
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon presađivanja koštane srži radi sprječavanja infekcija,
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica ako patite od teške kronične neutropenije, radi sprječavanja infekcija,
- u bolesnika s uznapređovalom HIV (virus humane imunodeficijencije) infekcijom radi smanjenja rizika od infekcija,
- prije visoke doze kemoterapije radi poticanja stvaranja matičnih stanica koje je moguće prikupiti i vratiti Vam ih nakon liječenja. Stanice se mogu uzeti od Vas ili od darivatelja. Matične stanice se potom vraćaju u koštanu srž i stvaraju krvne stanice.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Grastofil

Nemojte primjenjivati Grastofil

- ako ste alergični na filgrastim ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Grastofil.

Obavijestite svog liječnika prije početka liječenja **ako imate:**

- osteoporozu (bolest kostiju),
- anemiju srpastih stanica, jer filgrastim može uzrokovati krizu srpastih stanica.

Odmah obavijestite svog liječnika tijekom liječenja Grastofilom ako:

- iznenada imate znakove alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili teškoće pri disanju, jer ovo mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (preosjetljivosti),
- Vam lice ili gležnjevi oteknu, imate krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili primijetite da mokrite manje nego obično (glomerulonefritis),
- Vam se pojavi bol u lijevom gornjem dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijevog rebrenog luka ili u vrhu lijevog ramena (to mogu biti simptomi povećane slezene (splenomegalije) ili možda i puknuća (rupture) slezene),
- primijetite neobično krvarenje ili modrice (to mogu biti simptomi smanjenog broja krvnih pločica (trombocitopenija), uz smanjenu sposobnost zgrušavanja krvi),
- imate simptome upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), koja je rijetko zabilježena u oboljelih od raka i zdravih darivatelja. Simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite te simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak odgovora na filgrastim

Ako primijetite gubitak odgovora ili nemogućnost održavanja odgovora na liječenje filgrastimom, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka protutijela koja neutraliziraju djelovanje filgrastima.

Liječnik će Vas možda htjeti pažljivo pratiti, pogledajte dio 4 ove upute o lijeku.

Ako ste bolesnik s teškom kroničnom neutropenijom, možete biti pod rizikom od razvoja raka krvi (leukemije, mijelodisplastičnog sindroma (MDS)). Trebate razgovarati s Vašim liječnikom o rizicima od razvoja raka krvi i pretragama koje bi trebalo napraviti. Ako razvijete ili postoji vjerojatnost da razvijete rak krvi, ne smijete primjenjivati Grastofil, osim ako to nije savjetovao liječnik.

Ako ste darivatelj matičnih stanica, morate biti u dobi između 16 i 60 godina.

Budite posebno oprezni s drugim lijekovima za stimulaciju bijelih krvnih stanica

Grastofil pripada skupini lijekova koji potiču stvaranje bijelih krvnih stanica. Zdravstveni radnik uvijek treba zabilježiti točno koji lijek uzimate.

Drugi lijekovi i Grastofil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Grastofil nije ispitivan na trudnicama ili dojiljama.

Ne preporučuje se primjena lijeka Grastofil tijekom trudnoće.

Važno je da kažete svom liječniku:

- ako ste trudni ili dojite
- mislite da biste mogli biti trudni ili

- planirate imati dijete

Ako zatrudnite tijekom liječenja Grastofilom, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako uzimate Grastofil morate prestati dobiti, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Grastofil može malo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. Prije upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima preporučljivo je pričekati da vidite kako ćete se osjećati nakon što uzmete Grastofil.

Grastofil sadrži sorbitol

Grastofil sadrži 50 mg sorbitola u jednom ml.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primiti ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Grastofil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Grastofil napunjena štrcaljka sadrži suhu prirodnu gumu

Pokrov igle na napunjenjnoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može izazvati alergijsku reakciju.

3. Kako primjenjivati Grastofil

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se Grastofil primjenjuje i koju količinu lijeka trebam uzeti?

Grastofil se obično primjenjuje kao injekcija u tkivo neposredno ispod kože (tzv. supkutana injekcija) koja se daje jednom dnevno. Također se može primjenjivati kao spora injekcija u venu (tzv. intravenska infuzija) jednom dnevno. Uobičajena doza razlikuje se ovisno o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći koju količinu lijeka Grastofil trebate uzeti.

Bolesnici koji se podvrgavaju presađivanju koštane srži nakon kemoterapije:

Prvu dozu lijeka Grastofil obično ćete primiti najmanje 24 sata nakon kemoterapije te najmanje 24 sata nakon presađivanja koštane srži.

Vi, ili osobe koje se brinu o Vama, možete dobiti poduku kako davati supkutane injekcije kako biste mogli nastaviti liječenje kod kuće. Međutim, nemojte pokušavati primijeniti Grastofil ako Vas zdravstveni radnik prethodno nije pravilno podučio.

Koliko ću dugo morati primjenjivati Grastofil?

Grastofil ćete morati primiti sve dok Vam se broj bijelih krvnih stanica ne normalizira. Redovito će se provoditi krvne pretrage radi praćenja broja bijelih krvnih stanica u Vašem tijelu. Liječnik će Vam reći koliko dugo morate primjenjivati Grastofil.

Primjena u djece

Grastofil se primjenjuje za liječenje djece koja primaju kemoterapiju ili imaju izrazito nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropeniju). Doziranje u djece koja primaju kemoterapiju isto je kao i u odraslih.

Upute za ubrizgavanje Grastofila

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako da sami sebi date injekciju Grastofila.

Važno: nemojte pokušavati sami sebi dati injekciju ako Vas tome nisu podučili liječnik ili medicinska sestra.

Grastofil se ubrizgava u tkivo neposredno ispod kože. To se još zove supkutana injekcija.

Potrebna oprema

Da biste sami sebi dali supkutanu injekciju, trebat će Vam:

- nova napunjena štrcaljka Grastofila.
- alkoholom natopljene vatiće ili nešto slično tome.

Što trebam učiniti prije nego što primijenim supkutanu injekciju Grastofila?

1. Izvadite štrcaljku iz hladnjaka. Ostavite štrcaljku na sobnoj temperaturi (od 15°C do 25°C) približno 30 minuta ili nježno držite napunjenu štrcaljku u ruci nekoliko minuta. Tako će injekcija biti ugodnija. Nemojte zagrijavati Grastofil ni na koji drugi način (na primjer, nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
2. Nemojte tresti napunjenu štrcaljku.
3. Nemojte uklanjati plastični poklopac s igle prije nego što budete spremni ubrizgati otopinu.
4. Temeljito operite ruke.
5. Pronađite ugodno, dobro osvijetljeno mjesto i odložite svu opremu na dohvat ruke.

Kako da pripremim injekciju Grastofila?

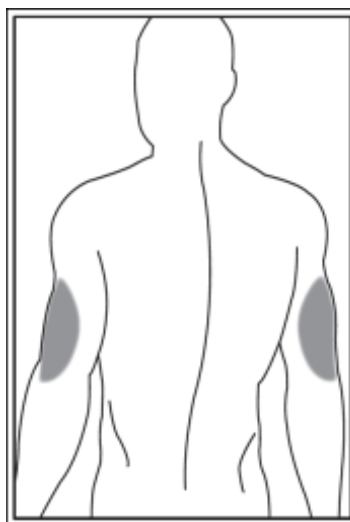
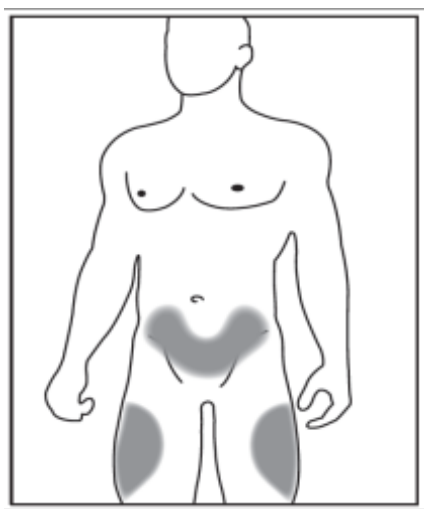
Prije nego što si ubrizgate Grastofil morate učiniti sljedeće:

1. Da se igla ne bi savila, pažljivo uklonite plastični poklopac s igle bez zavrtnja.
2. Nemojte dodirivati iglu niti pritiskati klip.
3. U napunjenoj štrcaljki možete opaziti mjehurić zraka. Ne morate istisnuti mjehurić zraka prije ubrizgavanja. Ubrizgavanje otopine sa mjehurićem zraka je bezopasno.
4. Grastofil štrcaljka ima mjerne oznake na tijelu štrcaljke. Držite štrcaljku s iglom prema gore. Lagano potisnite klip do broja (oznake u ml) koji odgovara dozi Grastofila koju Vam je propisao liječnik.
5. Sada možete uporabiti napunjenu štrcaljku.

Gdje trebam primijeniti injekciju?

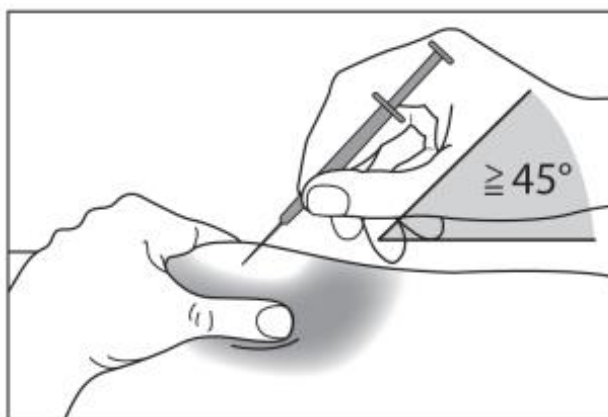
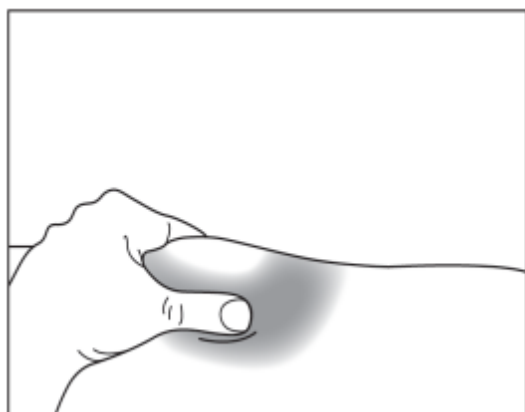
Najbolja mjesta za ubrizgavanje su gornji vanjski dio bedara i trbuh. Ako Vam netko drugi daje injekciju, može je dati i u stražnju stranu nadlaktica.

Ako primjetite da je mjesto injekcije crveno ili bolno, možete ga promijeniti.



Kako primjenjujem injekciju?

1. Dezinficirajte kožu pomoću vatiće natopljene alkoholom i uhvatite između palca i kažiprsta nabor kože (bez stiskanja).
2. Uvedite iglu do kraja pod kožu kako su Vam pokazali medicinska sestra ili liječnik.
3. Malo povucite klip kako biste provjerili da niste uboli krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ubodite na drugo mjesto.
4. Polako potiskujte klip uz jednoličan pritisak, držeći cijelo vrijeme nabor kože između prstiju, sve dok se štrcaljka ne isprazni.
5. Izvucite iglu i pustite kožu. Nemojte vraćati poklopac na upotrijebljene igle, jer se možete nehotice ubosti.
6. Ako primijetite kapljicu krvi, možete je nježno obrisati komadićem vate ili maramicom. Nemojte trljati mjesto injekcije. Po potrebi, mjesto injekcije možete prekriti flasterom.
7. Pojedina štrcaljka smije se uporabiti samo za jednu injekciju. Nemojte primjenjivati Grastofil koji je preostao u štrcaljki.



Zapamtite: Ako imate ikakvih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Ako primijenite više Grastofila nego što ste trebali

Nemojte povećavati dozu koju Vam je liječnik odredio. Ako mislite da ste ubrizgali više lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti Grastofil

Ako ste propustili injekciju ili ste ubrizgali premalu količinu lijeka, obratite se liječniku čim je prije moguće.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene doze..

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o uporabi ovog lijeka, upitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika tijekom liječenja ako:

- dobijete alergijsku reakciju uključujući slabost, naglo sniženje krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksija), kožni osip, osip sa svrbežom (urtikarija), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (angioedem) i nedostatak zraka (dispneja). Bolesnici koji boluju do raka često imaju reakcije preosjetljivosti.
- razvijete kašalj, vrućicu i otežano disanje (dispneja) jer to mogu biti znakovi akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS).
- razvijete oštećenje bubrega (glomerulonefritis). U bolesnika koji primaju filgrastim opaženo je oštećenje bubrega. Odmah se obratite liječniku ako Vam lice ili gležnjevi oteknu, imate krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili primijetite da mokrite manje nego obično.
- imate jednu ili više od sljedećih nuspojava:

- oticanje ili podbuhlost, možebitno popraćeno rjeđom potrebom za mokrenjem, poteškoće s disanjem, oticanje u području abdomena i osjećaj sitosti uz opći osjećaj umora. Ovi simptomi obično nastupaju naglo.

Oni mogu biti znaci poremećaja koji se naziva stanjem povećane kapilarne propusnosti, a koji uzrokuje prodiranje krvi iz malih krvnih žila u tjelesne šupljine i zahtijeva hitnu liječničku intervenciju.

- imate bilo koju kombinaciju sljedećih simptoma:
 - vrućicu ili drhtavicu ili osjećaj jake hladnoće, ubrzan rad srca, smetenost ili dezorijentiranost, nedostatak zraka, krajnje jaku bol ili nelagodu i ljepljivu ili znojnu kožu.

To mogu biti simptomi stanja koje se naziva „sepsa“ (takozvano „trovanje krvi“), teške infekcije s upalnim odgovorom cijelog tijela koja može biti smrtonosna i potrebna je hitna medicinska pomoć.

- osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijevog rebrenog luka ili bol u vrhu ramena, jer to može ukazivati na problem sa slezenom (povećanje slezene (splenomegalija) ili puknuće (ruptura) slezene).
- liječite se zbog teške kronične neutropenije i imate krv u mokraći (hematurija). Ako dobijete ovu nuspojavu ili se pronađu bjelanchevine u mokraći (proteinurija), liječnik Vam može redovito raditi pretrage mokraće.

Česta nuspojava Grastofila je bol u mišićima i kostima (mišićno-kostana bol), koja se može ublažiti uzimanjem uobičajenih lijekova protiv bolova (analgetika). U bolesnika kojima će se presaditi matične stanice ili kostana srž može se razviti bolest presatka protiv primatelja (GvHD) – to je reakcija stanica darivatelja protiv bolesnika koji prima presađak; znakovi i simptomi uključuju osip na dlanovima ili tabanima te čireve i ranice u ustima, crijevima, jetri, koži ili očima, plućima, rodnici i zgobovima.

U zdravih se darivatelja matičnih stanica može vidjeti povećanje broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza) i smanjenje broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija); Vaš liječnik će pažljivo pratiti ove znakove.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija)
- sniženi broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- glavobolja
- proljev
- povraćanje
- mučnina
- neuobičajen gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- umor
- bolnost i oticanje sluznice probavnog trakta koja se proteže od usta do čmara (upala sluznice)
- vrućica (pireksija)

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- upala u plućima (bronhitis)
- infekcija gornjih dišnih putova
- infekcija mokraćnog sustava
- smanjeni apetit
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- smanjena osjetljivost na dodir, osobito kože (hipoestezija)
- trnci ili utrnulost šaka ili stopala (parestezija)
- snižen krvni tlak (hipotenzija)
- povišen krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- bol u ustima
- povećanje jetre (hepatomegalija)
- osip
- crvenilo kože (eritem)
- mišićni grčevi
- bol pri mokrenju (dizurija)
- bol u prsištu
- bol
- opća slabost (astenija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- oticanje šaka i stopala (periferni edemi)
- povišenje određenih enzima u krvi
- promjene u biokemijskim laboratorijskim nalazima
- transfuzijska reakcija

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- povećanje broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- odbacivanje presađene koštane srži (bolest presatka protiv primatelja)
- povišene razine mokraćne kiseline u krvi, što može prouzročiti giht (hiperuricemiju) (povišenje mokraćne kiseline u krvi)
- oštećenje jetre uzrokovano začepljenjem malih vena u jetri (venookluzivna bolest)
- pluća ne funkcioniraju kao što bi trebala, uzrokujući nedostatak zraka (respiratorno zatajenje)
- oticanje i/ili tekućina u plućima (plućni edem)
- upala pluća (intersticijska bolest pluća)
- abnormalni rendgenski nalaz pluća (infiltracija pluća)

- krvarenje iz pluća (plućna hemoragija)
- smanjena apsorpcija kisika u plućima (hipoksija)
- kožni osip s kvržicama (makulopapulozni osip)
- bolest koja uzrokuje smanjenje gustoće kostiju, zbog čega postaju slabije, krhke i lakše nastaju prijelomi (osteoporoza)
- reakcija na mjestu injekcije

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- teška bol u kostima, prsištu, crijevima ili zglobovima (anemija srpastih stanica s krizom)
- iznenadna životno opasna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)
- bol i oticanje zglobova, slično gihtu (pseudogiht)
- promjena u načinu reguliranja tekućine u tijelu što može rezultirati podbuhlošću (poremećaji volumena tekućine)
- upala krvnih žila u koži (kožni vaskulitis)
- odignute, bolne promjene tamnoljubičaste boje na udovima i ponekad licu i vratu, s vrućicom (Sweetsov sindrom)
- pogoršanje reumatoidnog artritisa
- neobične promjene u mokraći
- smanjena gustoća kostiju
- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Grastofil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskoj kutiji i na napunjenoj štrcaljki iza „Rok valjanosti“ / EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Grastofil se može izvaditi iz hladnjaka i ostaviti na sobnoj temperaturi (ne višoj od 25°C) u jednokratnom razdoblju do 15 dana koje završava unutar označenog isteka roka valjanosti. Nakon što je Grastofil bio na sobnoj temperaturi, ne smije ga se vratiti u hladnjak. Grastofil štrcaljka koja je bila izvan hladnjaka dulje od 15 dana ne smije se upotrijebiti nego je treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Nemojte koristiti Grastofil ako primijetite da je otopina zamućena, da je promijenila boju ili sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Grastofil sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Jedan ml otopine sadrži 60 milijuna jedinica (MU) (što odgovara 600 mikrograma [µg]) filgrastima. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 MU (300 µg) filgrastima u 0,5 ml otopine.
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 80 i voda za injekcije. Pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego primijenite Grastofil“.

Kako Grastofil izgleda i sadržaj pakiranja

Grastofil je bistra bezbojna otopina za injekciju ili infuziju. Isporučuje se u napunjenoj štrcaljki s iglom za injekciju, s označenim mjernim oznakama 1/40 od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Svaka napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine.

Grastofil je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 i 5 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Ako je potrebno, Grastofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze. Nikako se ne preporučuje razrjeđivanje do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu treba vizualno pregledati prije uporabe. Smije se primijeniti samo bistru otopinu koja ne sadrži čestice.

Za pacijente koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Kada se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Grastofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike, uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Uputa o lijeku: informacije za korisnika

Grastofil 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki filgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Grastofil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Grastofil
3. Kako primjenjivati Grastofil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Grastofil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Grastofil i za što se koristi

Grastofil sadrži djelatnu tvar filgrastim. Grastofil je faktor rasta bijelih krvnih stanica (faktor stimulacije granulocitnih kolonija) te pripada skupini lijekova koji se nazivaju citokini. Faktori rasta su proteini koji se prirodnim putem stvaraju u tijelu, no moguće ih je proizvesti i biotehnološkim postupkom te koristiti kao lijek. Grastofil djeluje tako što potiče koštanu srž na stvaranje većeg broja bijelih krvnih stanica.

Do smanjenja broja bijelih krvnih stanica (neutropenije) može doći iz više razloga, a to onda umanjuje sposobnost Vašeg tijela da se obrani od infekcije. Filgrastim potiče koštanu srž da brzo stvara nove bijele stanice.

Grastofil se može primjenjivati:

- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon liječenja kemoterapijom radi sprječavanja infekcija,
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon presađivanja koštane srži radi sprječavanja infekcija,
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica ako patite od teške kronične neutropenije, radi sprječavanja infekcija,
- u bolesnika s uznapredovalom HIV (virus humane imunodeficijencije) infekcijom radi smanjenja rizika od infekcija,
- prije visoke doze kemoterapije radi poticanja stvaranja matičnih stanica koje je moguće prikupiti i vratiti Vam ih nakon liječenja. Stanice se mogu uzeti od Vas ili od darivatelja. Matične stanice se potom vraćaju u koštanu srž i stvaraju krvne stanice.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Grastofil

Nemojte primjenjivati Grastofil

- ako ste alergični na filgrastim ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Grastofil.

Obavijestite svog liječnika prije početka liječenja **ako imate:**

- osteoporozu (bolest kostiju),
- anemiju srpastih stanica jer filgrastim može uzrokovati krizu srpastih stanica.

Odmah obavijestite svog liječnika tijekom liječenja Grastofilom ako:

- iznenada imate znakove alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili teškoće pri disanju, jer ovo mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (preosjetljivosti),
- Vam lice ili gležnjevi oteknu, imate krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili primijetite da mokrite manje nego obično (glomerulonefritis),
- Vam se pojavi bol u lijevom gornjem dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijevog rebrenog luka ili u vrhu lijevog ramena (to mogu biti simptomi povećane slezene (splenomegalije) ili možda i puknuća (rupture) slezene),
- primijetite neobično krvarenje ili modrice (to mogu biti simptomi smanjenog broja krvnih pločica (trombocitopenija), uz smanjenu sposobnost zgrušavanja krvi),
- imate simptome upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), koja je rijetko zabilježena u oboljelih od raka i zdravih darivatelja. Simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite te simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak odgovora na filgrastim

Ako primijetite gubitak odgovora ili nemogućnost održavanja odgovora na liječenje filgrastimom, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka protutijela koja neutraliziraju djelovanje filgrastima.

Liječnik će Vas možda htjeti pažljivo pratiti, pogledajte dio 4 ove upute o lijeku.

Ako ste bolesnik s teškom kroničnom neutropenijom, možete biti pod rizikom od razvoja raka krvi (leukemije, mijelodisplastičnog sindroma (MDS)). Trebate razgovarati s Vašim liječnikom o rizicima od razvoja raka krvi i pretragama koje bi trebalo napraviti. Ako razvijete ili postoji vjerojatnost da razvijete rak krvi, ne smijete primjenjivati Grastofil, osim ako to nije savjetovao liječnik.

Ako ste darivatelj matičnih stanica, morate biti u dobi između 16 i 60 godina.

Budite posebno oprezni s drugim lijekovima za stimulaciju bijelih krvnih stanica

Grastofil pripada skupini lijekova koji potiču stvaranje bijelih krvnih stanica. Zdravstveni radnik uvijek treba zabilježiti točno koji lijek uzimate.

Drugi lijekovi i Grastofil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Grastofil nije ispitan na trudnicama ili dojiljama.

Ne preporučuje se primjena lijeka Grastofil tijekom trudnoće.

Važno je da kažete svom liječniku:

- ako ste trudni ili dojite
- mislite da biste mogli biti trudni ili

- planirate imati dijete.

Ako zatrudnite tijekom liječenja Grastofilom, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako uzimate Grastofil morate prestati dobiti, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Grastofil može malo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. Prije upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima preporučljivo je pričekati da vidite kako ćete se osjećati nakon što uzmete Grastofil.

Grastofil sadrži sorbitol

Grastofil sadrži 50 mg sorbitola u jednom ml.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Grastofil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Grastofil napunjena štrcaljka sadrži suhu prirodnu gumu

Pokrov igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može izazvati alergijsku reakciju.

3. Kako primjenjivati Grastofil

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se Grastofil primjenjuje i koju količinu lijeka trebam uzeti?

Grastofil se obično primjenjuje kao injekcija u tkivo neposredno ispod kože (tzv. supkutana injekcija) koja se daje jednom dnevno. Također se može primjenjivati kao spora injekcija u venu (tzv. intravenska infuzija) jednom dnevno. Uobičajena doza razlikuje se ovisno o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći koju količinu lijeka Grastofil trebate uzeti.

Bolesnici koji se podvrgavaju presađivanju koštane srži nakon kemoterapije:

Prvu dozu lijeka Grastofil obično ćete primiti najmanje 24 sata nakon kemoterapije te najmanje 24 sata nakon presađivanja koštane srži.

Vi, ili osobama koje se brinu o Vama, možete dobiti poduku kako davati supkutane injekcije kako biste mogli nastaviti liječenje kod kuće. Međutim, nemojte pokušavati primijeniti Grastofil ako Vas zdravstveni radnik nije prethodno pravilno podučio.

Koliko ću dugo morati primjenjivati Grastofil?

Grastofil ćete morati primiti sve dok Vam se broj bijelih krvnih stanica ne normalizira. Redovito će se provoditi krvne pretrage radi praćenja broja bijelih krvnih stanica u Vašem tijelu. Liječnik će Vam reći koliko dugo morate primjenjivati Grastofil.

Primjena u djece

Grastofil se primjenjuje za liječenje djece koja primaju kemoterapiju ili imaju izrazito nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropeniju). Doziranje u djece koja primaju kemoterapiju isto je kao i u odraslih.

Upute za ubrizgavanje Grastofila

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako da sami sebi date injekciju Grastofila.

Važno: nemojte pokušavati sami sebi dati injekciju ako Vas tome nisu podučili liječnik ili medicinska sestra.

Grastofil se ubrizgava u tkivo neposredno ispod kože. To se još zove supkutana injekcija.

Potrebna oprema

Da biste sami sebi dali supkutanu injekciju, trebat će Vam:

- nova napunjena štrcaljka Grastofila.
- alkoholom natopljene vatiće ili nešto slično tome.

Što trebam učiniti prije nego što primijenim supkutanu injekciju Grastofila?

1. Izvadite štrcaljku iz hladnjaka. Ostavite štrcaljku na sobnoj temperaturi (od 15°C do 25°C) približno 30 minuta ili nježno držite napunjenu štrcaljku u ruci nekoliko minuta. Tako će injekcija biti ugodnija. Nemojte zagrijavati Grastofil ni na koji drugi način (na primjer, nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
2. Nemojte tresti napunjenu štrcaljku.
3. Nemojte uklanjati plastični poklopac s igle prije nego što budete spremni ubrizgati otopinu.
4. Temeljito operite ruke.
5. Pronađite ugodno, dobro osvijetljeno mjesto i odložite svu opremu na dohvata ruke.

Kako da pripremim injekciju Grastofila?

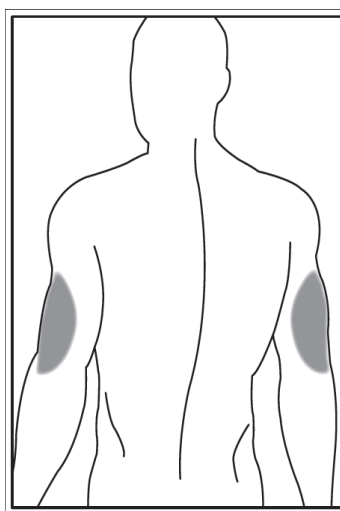
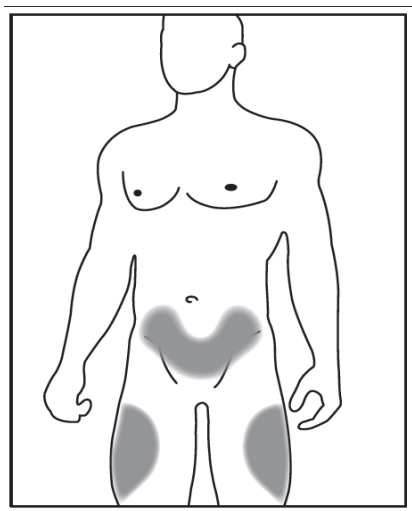
Prije nego što si ubrizgate Grastofil morate učiniti sljedeće:

1. Da se igla ne bi savila, pažljivo uklonite plastični poklopac s igle bez zavrtnja.
2. Nemojte dodirivati iglu niti pritiskati klip.
3. U napunjenj štrcaljki možete opaziti mjehurić zraka. Ne morate istisnuti mjehurić zraka prije ubrizgavanja. Ubrizgavanje otopine sa mjehurićem zraka je bezopasno.
4. Grastofil štrcaljka ima mjerne oznake na tijelu štrcaljke. Držite štrcaljku s iglom prema gore. Lagano potisnite klip do broja (oznake u ml) koji odgovara dozi Grastofila koju Vam je propisao liječnik.
5. Sada možete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

Gdje trebam primijeniti injekciju?

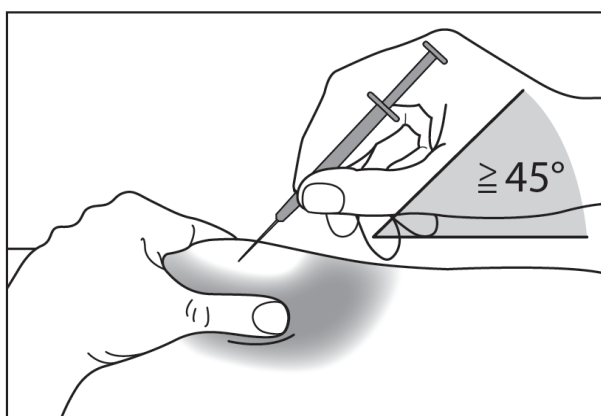
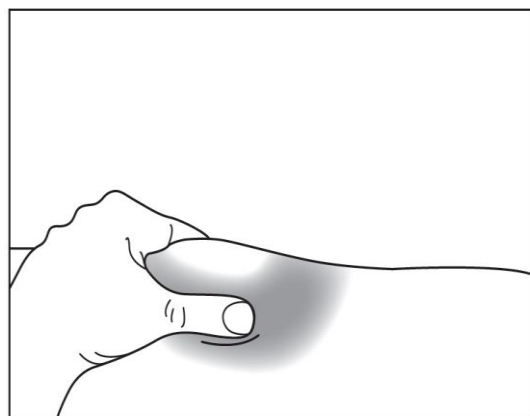
Najbolja mjesta za ubrizgavanje su gornji vanjski dio bedara i trbuh. Ako Vam netko drugi daje injekciju, može je dati i u stražnju stranu nadlaktica.

Ako primjetite da je mjesto injekcije crveno ili bolno, možete ga promijeniti.



Kako primjenjujem injekciju?

1. Dezinficirajte kožu pomoću vatiće natopljene alkoholom i uhvatite između palca i kažiprsta nabor kože (bez stiskanja).
2. Uvedite iglu do kraja pod kožu kako su Vam pokazali medicinska sestra ili liječnik.
3. Malo povucite klip kako biste provjerili da niste uboli krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ubodite na drugo mjesto.
4. Polako potiskujte klip uz jednoličan pritisak, držeći cijelo vrijeme nabor kože između prstiju, sve dok se štrcaljka ne isprazni.
5. Izvucite iglu i pustite kožu. Nemojte vraćati poklopac na upotrijebljene igle, jer se možete nehotice ubosti.
6. Ako primijetite kapljicu krvi, možete je nježno obrisati komadićem vate ili maramicom. Nemojte trljati mjesto injekcije. Po potrebi, mjesto injekcije možete prekriti flasterom.
7. Pojedina štrcaljka smije se uporabiti samo za jednu injekciju. Nemojte primjenjivati Grastofil koji je preostao u štrcaljki.



Zapamtite: Ako imate ikakvih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Ako primijenite više Grastofila nego što ste trebali

Nemojte povećavati dozu koju Vam je liječnik odredio. Ako mislite da ste ubrizgali više lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti Grastofil

Ako ste propustili injekciju ili ste ubrizgali premalu količinu lijeka, obratite se liječniku čim je prije moguće.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene doze.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o uporabi ovog lijeka, upitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika tijekom liječenja ako:

- dobijete alergijsku reakciju uključujući slabost, naglo sniženje krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksija), kožni osip, osip sa svrbežom (urtikarija), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (angioedem) i nedostatak zraka (dispneja). Bolesnici koji boluju do raka često imaju reakcije preosjetljivosti.
- razvijete kašalj, vrućicu i otežano disanje (dispneja) jer to mogu biti znakovi akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS).
- razvijete oštećenje bubrega (glomerulonefritis). U bolesnika koji primaju filgrastim opaženo je oštećenje bubrega. Odmah se obratite liječniku ako Vam lice ili gležnjevi oteknu, imate krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili primijetite da mokrite manje nego obično.
- imate jednu ili više od sljedećih nuspojava:
 - oticanje ili podbuhlost, možebitno popraćeno rjeđom potrebom za mokrenjem, poteškoće s disanjem, oticanje u području abdomena i osjećaj sitosti uz opći osjećaj umora. Ovi simptomi obično nastupaju naglo.

Oni mogu biti znaci poremećaja koji se naziva stanjem povećane kapilarne propusnosti, a koji uzrokuje prodiranje krvi iz malih krvnih žila u tjelesne šupljine i zahtijeva hitnu liječničku intervenciju.

- imate bilo koju kombinaciju sljedećih simptoma:
 - vrućicu ili drhtavicu ili osjećaj jake hladnoće, ubrzan rad srca, smetenost ili dezorijentiranost, nedostatak zraka, krajnje jaku bol ili nelagodu i ljepljivu ili znojnu kožu.

To mogu biti simptomi stanja koje se naziva „sepsa“ (takozvano „trovanje krvi“), teške infekcije s upalnim odgovorom cijelog tijela koja može biti smrtonosna i potrebna je hitna medicinska pomoć.

- osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijevog rebrenog luka ili bol u vrhu ramena, jer to može ukazivati na problem sa slezenom (povećanje slezene (splenomegalija) ili puknuće (ruptura) slezene).
- liječite se zbog teške kronične neutropenije i imate krv u mokraći (hematuriju). Ako dobijete ovu nuspojavu ili se pronađu bjelančevine u mokraći (proteinurija), liječnik Vam može redovito raditi pretrage mokraće.

Česta nuspojava Grastofila je bol u mišićima i kostima (mišićno-kostana bol), koji se može ublažiti uzimanjem uobičajenih lijekova protiv bolova (analgetika). U bolesnika kojima će se presaditi matične stanice ili kostana srž može se razviti bolest presatka protiv primatelja (GvHD) – to je reakcija stanica darivatelja protiv bolesnika koji prima presađak; znakovi i simptomi uključuju osip na dlanovima ili tabanima te čireve i ranice u ustima, crijevima, jetri, koži ili očima, plućima, rodnici i zgbovima.

U zdravih se darivatelja matičnih stanica može vidjeti povećanje broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza) i smanjenje broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija); Vaš liječnik će pažljivo pratiti ove znakove.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija)
- sniženi broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- glavobolja
- proljev
- povraćanje
- mučnina
- neuobičajen gubitak ili neuobičajen kose (alopecija)
- umor
- bolnost i oticanje sluznice probavnog trakta koja se proteže od usta do čmara (upala sluznice)
- vrućica (pireksija)

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- upala u plućima (bronhitis)
- infekcija gornjih dišnih putova
- infekcija mokraćnog sustava
- smanjeni apetit
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- smanjena osjetljivost na dodir, osobito kože (hipoestezija)
- trnci ili utrnulost šaka ili stopala (parestezija)
- snižen krvni tlak (hipotenzija)
- povišen krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- bol u ustima
- povećanje jetre (hepatomegalija)
- osip
- crvenilo kože (eritem)
- mišićni grčevi
- bol pri mokrenju (dizurija)
- bol u prsištu
- bol
- opća slabost (astenija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- oticanje šaka i stopala (periferni edemi)
- povišenje određenih enzima u krvi
- promjene u biokemijskim laboratorijskim nalazima
- transfuzijska reakcija

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- povećanje broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- odbacivanje presađene koštane srži (bolest presatka protiv primatelja)
- povišene razine mokraćne kiseline u krvi, što može prouzročiti giht (hiperuricemiju) (povišenje mokraćne kiseline u krvi)
- oštećenje jetre uzrokovano začepljenjem malih vena u jetri (venookluzivna bolest)
- pluća ne funkcioniraju kao što bi trebala, uzrokujući nedostatak zraka (respiratorno zatajenje)
- oticanje i/ili tekućina u plućima (plućni edem)
- upala pluća (intersticijska bolest pluća)

- abnormalni rendgenski nalaz pluća (infiltracija pluća)
- krvarenje iz pluća (plućna hemoragija)
- smanjena apsorpcija kisika u plućima (hipoksija)
- kožni osip s kvržicama (makulopapulozni osip)
- bolest koja uzrokuje smanjenje gustoće kostiju, zbog čega postaju slabije, krhke i lakše nastaju prijelomi (osteoporoza)
- reakcija na mjestu injekcije

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- teška bol u kostima, prsištu, crijevima ili zglobovima (anemija srpastih stanica s krizom)
- iznenadna životno opasna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)
- bol i oticanje zglobova, slično gihtu (pseudogiht)
- promjena u načinu reguliranja tekućine u tijelu što može rezultirati podbuhlošću (poremećaji volumena tekućine)
- upala krvnih žila u koži (kožni vaskulitis)
- odignute, bolne promjene tamnoljubičaste boje na udovima i ponekad licu i vratu, s vrućicom (Sweetsov sindrom)
- pogoršanje reumatoidnog artritisa
- neobične promjene u mokraći
- smanjena gustoća kostiju
- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Grastofil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskoj kutiji i na napunjenoj štrcaljki iza „Rok valjanosti“ / EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C); Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Grastofil se može izvaditi iz hladnjaka i ostaviti na sobnoj temperaturi (ne višoj od 25°C) u jednokratnom razdoblju do 15 dana koje završava unutar označenog isteka roka valjanosti. Nakon što je Grastofil bio na sobnoj temperaturi, ne smije ga se vratiti u hladnjak. Grastofil štrcaljka koja je bila izvan hladnjaka dulje od 15 dana ne smije se upotrijebiti nego je treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Nemojte koristiti Grastofil ako primijetite da je otopina zamućena, da je promijenila boju ili sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Grastofil sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Jedan ml otopine sadrži 90 milijuna jedinica (MU) (što odgovara 900 mikrograma [µg]) filgrastima. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 MU (480 µg) filgrastima u 0,5 ml otopine.
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 80 i voda za injekcije. Pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego primijenite Grastofil“.

Kako Grastofil izgleda i sadržaj pakiranja

Grastofil je bistra bezbojna otopina za injekciju ili infuziju. Isporučuje se u napunjenoj štrcaljki s iglom za injekciju, s označenim mjernim oznakama 1/40 od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Svaka napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine.

Grastofil je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 i 5 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Ako je potrebno, Grastofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze. Nikako se ne preporučuje razrjeđivanje do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu treba vizualno pregledati prije uporabe. Smije se primijeniti samo bistru otopinu koja ne sadrži čestice.

Za pacijente koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Kada se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Grastofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike, uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.