

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Grastofil 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļircē satur 30 miljonus vienību (MV)/ 300 mikrogramus filgrastīma 0,5 ml (0,6 mg/ml) šķīduma injekcijām/ infūzijām.

Filgrastīms ir rekombinants metionil cilvēka granulocītu koloniju stimulējošs faktors, iegūts no *Escherichia coli* (BL21) ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma satur 50 mg sorbīta (E420)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Grastofil ir paredzēts neitropēnijas ilguma un febrilas neitropēnijas sastopamības mazināšanai pacientiem, kuriem ar vispāratzītu citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņēmums ir hroniska mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms), kā arī, lai mazinātu neitropēnijas ilgumu pacientiem, kuri saņem mieloablātīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un ir pakļauti paaugstinātam ilgstošas un smagas neitropēnijas riskam.

Grastofil drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Grastofil ir paredzēts perifērisko asins cilmes šūnu (*peripheral blood progenitor cells, PBPC*) mobilizācijai.

Pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count, ANC*) ir $0,5 \times 10^9/l$ un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, paredzēta ilgstoša Grastofil lietošana, lai palielinātu neitrofilo leukocītu skaitu un mazinātu ar infekciju saistītu traucējumu sastopamību un ilgumu.

Grastofil ir paredzēts ilgstošas neitropēnijas (ANC mazāks par vai vienāds ar $1,0 \times 10^9/l$) ārstēšanai pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai samazinātu bakteriālu infekciju risku, kad citas neitropēnijas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Grastofil terapiju drīkst nozīmēt vienīgi sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze hematoloģijā un granulocītu koloniju stimulējošā faktora (*granulocyte colony stimulating factor, G-CSF*) izmantošanā ārstēšanā, kā arī nepieciešamais diagnostiskais aprīkojums. Mobilizācijas un aferēzes procedūras jāveic sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur iespējams veikt atbilstošu asins cilmes šūnu kontroli.

Vispārārstējamā citotoksiska ķīmijterapija

Devas

Ieteicamā Grastofil deva ir 0,5 MV/kg/dienā (5 mikrogrami/kg/dienā). Grastofil pirmā deva jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskas ķīmijterapijas. Randomizētos klīniskajos pētījumos tika izmantota deva 230 mikrogrami/m²/dienā (4 līdz 8,4 mikrogrami/kg/dienā), ko lietoja subkutāni.

Grastofil lietošana katru dienu jāturpina, kamēr nav pārsniegts zemākais prognozētais neitrofilo leukocītu skaits, un neitrofilo leukocītu skaits ir sasniedzis normas diapazonu. Pēc ķīmijterapijas ierobežotu audzēju, limfomas vai limfoleikozes ārstēšanai paredzamais terapijas ilgums, kāds vajadzīgs šo kritēriju izpildei, būs līdz 14 dienām. Ārstēšanas ilgums pēc akūtas mieloleikozes indukcijas un konsolidācijas terapijas var būt ievērojami garāks (līdz 38 dienām), atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacienti, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, parasti 1-2 dienas pēc Grastofil terapijas uzsākšanas novēro neitrofilo leukocītu skaita pārejošu palielināšanos. Tomēr, lai panāktu ilgtspējīgu terapeitisko atbildes reakciju, Grastofil terapiju nedrīkst pārtraukt, kamēr nav pārsniegts prognozētais zemākais neitrofilo leukocītu skaits un neitrofilo leukocītu skaits atjaunojies normas robežās. Priekšlaicīga Grastofil terapijas pārtraukšana, pirms neitrofilo leukocītu skaits ir samazinājies līdz zemākajam prognozētajam skaitam, nav ieteicama.

Lietošanas veids

Grastofil var ievadīt katru dienu subkutānas injekcijas veidā vai intravenozas infūzijas veidā, 30 minūšu laikā, atšķaidot ar 5% glikozes šķīdumu (skatīt 6.6. apakšpunktu). Vairumā gadījumu priekšroka tiek dota subkutānai lietošanai. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži pierādījumi par to, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu iedarbības ilgumu. Šīs atrades klīniskā nozīme attiecībā uz vairāku devu lietošanu nav noskaidrota. Zāļu lietošanas veida izvēlei jāpamatojas uz individuāliem klīniskajiem apstākļiem.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Devas

Ieteicamā Grastofil sākuma deva ir 1,0 MV/kg/dienā (10 mikrogrami/kg/dienā). Grastofil pirmo devu jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu injekcijas/ infūzijas.

Tiklīdz pārsniegts zemākais neitrofilo leukocītu skaits, Grastofil dienas deva jātitrē atkarībā no neitrofilo leukocītu atbildes reakcijas, kā norādīts turpmāk.

Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC)	Grastofil devas pielāgošana
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dienas pēc kārtas	Samazināt līdz 0,5 MV/kg/dienā (5 mikrogrami/kg/dienā)
Tad, ja ANC saglabājas > 1 x 10 ⁹ /l vēl 3 dienas pēc kārtas	Pārtraukt Grastofil lietošanu
Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz < 1,0 x 10 ⁹ /l, Grastofil deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem.	
ANC = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (<i>absolute neutrophil count</i>)	

Lietošanas veids

Grastofil var ievadīt intravenozas injekcijas/infūzijas veidā 30 minūšu vai 24 stundu laikā vai nepārtrauktas subkutānas injekcijas/infūzijas veidā 24 stundu laikā. Grastofil jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Perifērisko asins cilmes šūnu (PBPC) mobilizācijai pacientiem, kuri saņem mielosupresīvo vai mieloablatīvo terapiju, kam seko autologu PBPC transplantācija

Devas

Ieteicamā Grastofil monoterapijas deva PBPC mobilizācijai ir 1,0 MV/kg/dienā (10 mikrogrami/kg/dienā), 5-7 dienas pēc kārtas. Leikoferēzes laiks: bieži vien pietiek ar vienu vai divām leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt vajadzīgas papildu leikoferēzes procedūras. Grastofil lietošana jāturpina līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Ieteicamā Grastofil deva PBPC mobilizācijas gadījumā pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MV/kg/dienā (5 mikrogrami/kg/dienā), sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas beigām, līdz neitrofilo leukocītu skaits sasniedz zemāko punktu un atgriežas normas robežās. Leikoferēze jāveic laikposmā, kad ANC no $< 0,5 \times 10^9/l$ pieaudzis līdz $> 5,0 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem nav veikta plaša ķīmijterapija, nereti pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos ieteicamas papildu leikoferēzes procedūras.

Lietošanas veids

Grastofil monoterapijas deva PBPC mobilizācijai

Grastofil var ievadīt nepārtrauktas 24 stundu subkutānas infūzijas veidā vai subkutānas injekcijas veidā. Injekcijām/infūzijām Grastofil jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Grastofil deva PBPC mobilizācijai pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas
Grastofil jāievada subkutānas injekcijas veidā.

PBPC mobilizācija veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

Devas

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem Grastofil jālieto devā 1,0 MV/kg/dienā (10 mikrogrami/kg/dienā) 4-5 dienas pēc kārtas. 5. dienā jāsaņem leikoferēze, kas, ja nepieciešams, jāturpina līdz 6. dienai, lai iegūtu 4×10^6 CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas.

Lietošanas veids

Grastofil jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Devas

Iedzimta neitropēnija: ieteicamā sākuma deva ir 1,2 MV/kg/dienā (12 mikrogrami/kg/dienā), vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Idiopātiska vai cikliska neitropēnija: ieteicamā sākuma deva ir 0,5 MV/kg/dienā (5 mikrogrami/kg/dienā), vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Devas pielāgošana: Grastofil jālieto subkutānas injekcijas veidā katru dienu, līdz sasniegts un noturēts neitrofilo leukocītu skaits virs $1,5 \times 10^9/l$. Pēc atbildes reakcijas sasniegšanas jānosaka minimālā

efektīvā deva šī līmeņa uzturēšanai. Lai uzturētu adekvātu neitrofilo leukocītu skaitu, nepieciešama ilgstoša lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām, atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, sākotnējo devu var dubultot vai samazināt uz pusi. Pēc tam devu var individuāli pielāgot ik pēc 1-2 nedēļām, lai vidējo neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu robežās no $1,5 \times 10^9/l$ līdz $10 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem ir smagas infekcijas, var apsvērt straujāku devas palielināšanu. Klīniskajos pētījumos 97% pacientu, kuriem novēroja atbildes reakciju, tā bija pilnīga, lietojot devu $\leq 2,4$ MV/kg/dienā (24 mikrogrami/kg/dienā). Grastofil lietošanas drošums ilgtermiņā, ja to pacientiem ar SHN lieto devā virs 2,4 MV/kg/dienā (24 mikrogrami/kg/dienā), nav pierādīts.

Lietošanas veids

Iedzimta, idiopātiska vai cikliska neitropēnija: Grastofil jāievada subkutānas injekcijas veidā.

HIV pacientiem

Devas

Neitropēnijas novēršanai

Ieteicamā Grastofil sākuma deva ir 0,1 MV/kg/dienā (1 mikrogams/kg/dienā), un maksimālā titrējamā deva ir 0,4 MV/kg/dienā (4 mikrogrami/kg/dienā), līdz normāls neitrofilo leukocītu skaits ir sasniegts un to var uzturēt ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Klīniskajos pētījumos > 90% pacientu bija atbildes reakcija, lietojot šīs devas, un neitropēniju novērst izdevās vidēji 2 dienās.

Nelielam skaitam pacientu (< 10%) neitropēnijas novēršanai bija nepieciešamas devas līdz 1,0 MV/kg/dienā (10 mikrogrami/kg/dienā).

Normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai

Kad neitropēnija novērsta, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai. Ieteicams pielāgot sākuma devu, pārejot uz lietošanu katru otro dienu devā 30 MV/dienā (300 mikrogrami/kg/dienā). Iespējams, ka devu vēlāk vajadzēs vēlreiz pielāgot, atbilstoši pacienta ANC, lai neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu $> 2,0 \times 10^9/l$. Klīniskajos pētījumos, lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, bija nepieciešama deva 30 MV/dienā (300 mikrogrami/dienā) 1-7 dienas nedēļā, vidēji 3 dienas nedēļā. Lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

Lietošanas veids

Neitropēnijas novēršana vai normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšana: Grastofil jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Filgrastīma klīniskajos pētījumos ir piedalīties arī neliels skaits gados vecāku pacientu, taču speciāli pētījumi ar šo pacientu grupu nav veikti, tādēļ īpašus ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pacienti ar nieru/aknu darbības traucējumiem

Pētījumos par filgrastīma lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem konstatēts, ka filgrastīma farmakokinētika un farmakodinamika šādos gadījumos ir līdzīga kā veseliem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

Lietošana pediatrikajā populācijā SHN un vēža gadījumā

Sešdesmit pieci procenti pacientu SHN izpēti programā bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šai vecuma grupai, kurā pārsvarā bija iekļauti pacienti ar iedzimtu neitropēniju, bija skaidra. Drošuma profila atšķirību pediatrikiem pacientiem, kuriem ārstēta SHN, nebija.

Klīnisko pētījumu dati pediatrikiem pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Ieteicamās devas pediatriem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kuri saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģiskās izcelsmes zāļu izsekojamību, lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs ir skaidri jāreģistrē.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā visām indikācijām

Paaugstināta jutība

Ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas sākotnējās vai turpmākās ārstēšanas laikā. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu paaugstinātu jutību filgrastīma lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Nelietot filgrastīmu pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret filgrastīmu vai pegfilgrastīmu.

Nevēlamās plaušu blakusparādības

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību. Pacientiem, kuriem anamnēzē nesen bijuši infūzijas plaušās vai pneimonija, risks var būt augstāks. Plaušu simptomu, piemēram, klepus, drudža un aizdusas sākums saistībā ar plaušu infūziju rentgenoloģiskām pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt akūta respiratorā distresa sindroma (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) sākotnējās pazīmes. Filgrastīma lietošana ir jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša ārstēšana.

Glomerulonefrīts

Pacientiem, kuri saņēmuši filgrastīmu un pegfilgrastīmu, ir ziņots par glomerulonefrītu. Parasti glomerulonefrīts izzūd pēc filgrastīma un pegfilgrastīma devas samazināšanas vai lietošanas pārtraukšanas. Ieteicama urīna analīžu kontrole.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, kas, ja netiek savlaicīgi ārstēts, var būt dzīvībai bīstams un ko raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacientiem, kuriem novēro kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomus, ir nepieciešama rūpīga novērošana un standarta simptomātiskā ārstēšana, ieskaitot intensīvo terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Parasti pacientiem un veseliem donoriem pēc filgrastīma lietošanas ir ziņots par asimptomātiskiem splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ rūpīgi jākontrolē liesas izmērs (piem., ar klīniskas izmeklēšanas vai ultraskaņas palīdzību). Donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera augšdaļā, kreisajā pusē vai pleca galā, jāapsver liesas plīsuma diagnoze. Filgrastīma devas samazināšana palēnināja vai apturēja liesas palielināšanos pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, bet 3% pacientu bija nepieciešama splenektomija.

Ļaundabīgo šūnu augšana

Granulocītu koloniju stimulējošs faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot arī uz dažām nemieloīdām šūnām *in vitro*.

Mielodisplastiskais sindroms vai hroniska mieloleikoze

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi, nav pierādīti. Filgrastīms nav paredzēts šo stāvokļu ārstēšanai. Īpaša uzmanība jāpievērš

tam, lai hroniskas mieloleikozes saasinājumu atšķirtu no akūtas mieloleikozes.

Akūta mieloleikoze

Ņemot vērā ierobežotos datus par drošumu un efektivitāti, pacientiem ar sekundāru AML filgrastīms jālieto piesardzīgi. Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot to agrāk neārstētiem AML pacientiem vecumā līdz 55 gadiem ar labu citoģenētiku [t (8; 21), t (15; 17) un inv (16)], nav pierādīta.

Trombocitopēnija

Pacientiem, kuri saņem filgrastīmu, ziņots par trombocitopēniju. Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits, jo īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Jāapsver filgrastīma pagaidu pārtraukšana vai devas samazināšana pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuriem attīstās trombocitopēnija (trombocītu skaits $<100 \times 10^9/l$).

Leikocitoze

Leikocītu skaits $100 \times 10^9/l$ vai lielāks tika novērots mazāk nekā 5% vēža pacientu, kuri saņēma filgrastīmu devās virs 0,3 MV/kg/dienā ($3 \mu g/kg/dienā$). Ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām, kas tieši saistītas ar šādu leikocitozes pakāpi, nav saņemti. Tomēr, ņemot vērā iespējamo risku saistībā ar smagu leikocitozi, filgrastīma terapijas laikā regulāri jānosaka leikocītu skaits. Ja pēc prognozētā zemākā leikocītu skaita sasniegšanas to skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$, filgrastīma lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Lietojot PBPC mobilizācijai, filgrastīma lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina tad, ja leikocītu skaits palielinās līdz $> 70 \times 10^9/l$.

Imūngenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, pastāv imūngenitātes potenciāls. Antivielu pret filgrastīmu rašanās rādītāji parasti ir zemi. Saistošās antivielas, kā paredzams, rodas tāpat kā visu bioloģisko zāļu gadījumā, tomēr pašlaik tās nav saistītas ar neitralizējošo aktivitāti.

Aortīts

Pēc G-CSF lietošanas veselām pētāmajām personām un vēža pacientiem ir ziņots par aortītu. Tā simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piemēram, C reaktīvā proteīna līmenis un leikocītu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc G-CSF lietošanas pārtraukšanas. Skatīt arī 4.8. apakšpunktu.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā saistībā ar blakusslimībām

Īpaši piesardzības pasākumi īpašu sirpjveida šūnu slimības un sirpjveida šūnu slimības gadījumā

Lietojot filgrastīmu pacientiem ar īpašu sirpjveida šūnu slimību vai sirpjveida šūnu slimību, ir ziņots par sirpjveida šūnu krīzi, kas dažos gadījumos bijusi letāla. Ārstam jāievēro piesardzība, parakstot filgrastīmu pacientiem ar īpašu sirpjveida šūnu slimību vai sirpjveida šūnu slimību.

Osteoporoze

Pacientiem ar vienlaicīgi esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastīma terapiju vairāk nekā 6 mēnešus, var būt indicēta kaulu blīvuma kontrole.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar vēzi

Filgrastīmu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu ārpus noteiktajām lietošanas shēmām.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski

Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts labāks iznākums saistībā ar audzēju, bet intensīvas ķīmijterapijas zāļu devas var izraisīt pastiprinātu toksicitāti, tajā skaitā kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (skatīt izmantoto ķīmijterapijas zāļu nozīmēšanas informāciju).

Ķīmijterapijas ietekme uz eritrocītiem un trombocītiem

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvas ķīmijterapijas dēļ. Ja pacients saņem lielākas ķīmijterapijas devas (piem., pilnas devas noteiktajā shēmā), viņam var būt paaugstināts trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicams regulāri kontrolēt trombocītu skaitu un hematokrītu. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķas ķīmijterapijas zāles vai to kombinācijas, ja ir zināms, ka šie līdzekļi var izraisīt smagu trombocitopēniju.

Ir pierādīts, ka filgrastīma mobilizētās PBPC samazina trombocitopēnijas smaguma pakāpi un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze pacientiem ar krūts un plaušu vēzi

Pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā mielodisplastiskais sindroms (MDS) un akūta mieloleikoze (AML) bija saistīti ar citu G-CSF zāļu pegfilgrastīma lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju un/vai staru terapiju pacientiem ar krūts vai plaušu vēzi. Līdzīga saistība starp filgrastīma lietošanu un MDS/AML netika novērota. Tomēr pacienti ar krūts vai plaušu vēzi jānovēro, vai neparādās MDS/AML pazīmes un simptomi.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Pētījumi par filgrastīma iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu nav veikti. Filgrastīms primāri darbojas uz neitrofilo leukocītu prekursoriem, palielinot neitrofilo leukocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (piemēram, pacientiem, kuri ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu infiltrāciju ar audzēju) var būt pavājināta neitrofilo leukocītu atbildes reakcija.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu slimībām, tajā skaitā vēnu oklūziju un šķidruma tilpuma traucējumiem pacientiem, kuri saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko transplantācija.

Ziņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Augšanas faktora terapijas rezultātā paaugstināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte ir bijusi saistīta ar pārejošām patoloģiskām atradnēm kaulu radioloģiskos izmeklējumos. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu rezultātus.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar PBPC mobilizāciju

Mobilizācija

Prospektīvi, randomizēti divu ieteicamo mobilizācijas metožu (filgrastīms monoterapijā vai kombinācijā ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu populācijā nav pieejami. Mainības pakāpe starp pacientiem un CD34⁺ šūnu laboratorijas raudzēm liecina, ka tieša dažādu pētījumu salīdzināšana ir sarežģīta. Šī iemesla dēļ ir grūti ieteikt optimālāko metodi. Mobilizācijas metodes izvēlei jāpamatojas uz vispārējiem ārstēšanas mērķiem katram individuālam pacientam.

Iepriekšēja citotoksisku zāļu lietošana

Pacientiem, kuriem iepriekš veikta ļoti plaša mielosupresīva terapija, var nebūt iespējama pietiekama PBPC mobilizācija, lai sasniegtu ieteicamo minimālo rādītāju ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg) vai līdzīgas pakāpes trombocītu atjaunošanās paātrinājumu.

Dažām citotoksiskām zālēm piemīt īpaša toksicitāte pret asins cilmes šūnām, un tas var negatīvi ietekmēt cilmes šūnu mobilizāciju. Ja pirms mēģinājuma mobilizēt cilmes šūnas ilgstoši lietotas tādas zāles kā melfalāns, karmustīns (BCNU) vai karboplatīns, var būt samazināts cilmes šūnu skaits. Tomēr ir pierādīts, ka cilmes šūnu mobilizācijā efektīva ir melfalāna, karboplatīna vai karmustīns (BCNU) lietošana kopā ar filgrastīmu. Ja paredzama perifērisko asins cilmes šūnu transplantācija, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizāciju pacienta ārstēšanas kursa sākumā. Šādiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš mobilizēto cilmes šūnu skaitam pirms ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc iepriekš minētajiem kritērijiem, skaits ir nepietiekams, var apsvērt alternatīvu ārstēšanu, kas neietver cilmes šūnu atbalstu.

Cilmes šūnu skaita novērtēšana

Nosakot iegūto cilmes šūnu skaitu ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem, īpaša uzmanība jāpievērš kvantitatīvās noteikšanas metodei. Nosakot CD34⁺ šūnu skaitu ar plūsmas citometrijas metodi, rezultāti var ievērojami atšķirties atkarībā no izmantotās metodoloģijas precizitātes, un tādēļ ieteikumi par skaitu, pamatojoties uz citās laboratorijās veiktiem pētījumiem, interpretējami piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot reinfuzēto CD34⁺ šūnu skaita un trombocītu atjaunošanās ātruma pēc lielām ķīmijterapijas devām savstarpējo sakarību, liecina par komplikētu, taču stabilu savstarpējo sakarību.

Ieteiktais minimālais skaits $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnu/kg, pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies atbilstoši atjaunot hematoloģiskos rādītājus. Lielāks ieguvums korelē ar straujāku atveseļošanos; savukārt mazāks skaits - ar lēnāku atveseļošanos.

Īpaši piesardzības pasākumi veseliem donoriem, kuriem tiek veikta perifērisko asins cilmes šūnu mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus tiešus klīniskus ieguvumus, un tā apsverama vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkā.

PBPC mobilizācija jāapsver tikai donoriem, kuri atbilst parastajiem klīniskajiem un laboratoriskiem kritērijiem, lai kļūtu par cilmes šūnu donoru, pievēršot īpašu uzmanību hematoloģiskajiem rādītājiem un infekcijas slimībām.

Filgrastīma drošums un efektivitāte veseliem donoriem, kuri jaunāki par 16 gadiem vai vecāki par 60 gadiem, nav novērtēti.

35% pētīto pacientu pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes novēroja pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$). Tajā skaitā divos gadījumos tika ziņots par trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$, ko saistīja ar leikoferēzes procedūru.

Ja nepieciešama vairāk nekā viena leikoferēzes procedūra, īpaša uzmanība jāpievērš donoriem, kuriem trombocītu skaits pirms leikoferēzes ir $< 100 \times 10^9/l$; parasti aferēzi nedrīkst veikt, ja trombocītu skaits $< 75 \times 10^9/l$.

Leikoferēzi nedrīkst veikt donoriem, kuri saņem antikoagulantus vai kuriem ir zināmi hemostāzes traucējumi.

Donori, kuri saņēmuši G-CSF, lai panāktu PBPC mobilizāciju, jānovēro, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem, kuri saņem ar filgrastīmu mobilizētas alogēnas PBPC

Pašreiz pieejamie dati liecina, ka imunoloģiska mijiedarbība starp alogēnajiem PBPC transplantātiem un recipienta organismu var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas un hroniskas transplantāta tremes risku, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar SHN

Filgrastīmu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju, kuriem rodas leikoze vai ir pierādījumi par leikozes attīstību.

Asins šūnu skaits

Rodas arī citas asins šūnu izmaiņas, tajā skaitā anēmija un mieloīdo cilmes šūnu skaita pārejoša palielināšanās, kuras gadījumā jākontrolē šūnu skaits.

Transformācija leikozē vai mielodisplastiskajā sindromā

Nosakot SHN diagnozi, īpaša uzmanība jāpievērš, lai atšķirtu to no citiem asinsrades traucējumiem, piemēram, aplastiskas anēmijas, mielodisplāzijas un mieloleikozes. Pirms ārstēšanas jānosaka pilna asinsaina ar leikocitāro formulu un trombocītu skaitu, kā arī jānovērtē kaulu smadzeņu morfoloģija un kariotips.

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar SHN, un kurus ārstēja ar filgrastīmu, samērā reti (aptuveni 3% gadījumu) novēroja mielodisplastisko sindromu (MDS) vai leikozi. To novēroja vienīgi pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas un to saistība ar filgrastīma terapiju ir neskaidra. Aptuveni 12% pacientu, kuriem sākotnējā citoģenētiskā novērtējuma rezultāti bija normas robežās, vēlāk atkārtoti novērtējot, tika konstatētas patoloģijas, tajā skaitā monosomija 7. Šobrīd nav skaidrs, vai pacientu ar SHN ilgstoša ārstēšana rada noslieci uz citoģenētisku patoloģiju, MDS vai leikozi. Pacientiem ieteicams regulāri (aptuveni vienu reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģiskās un citoģenētiskās analīzes.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Jāizslēdz pārejošas neitropēnijas cēloņi, piemēram, vīrusu infekcijas. Hematūrija bija bieži, un nelielam skaitam pacientu radās proteīnūrija. Lai tos kontrolētu, regulāri jāveic urīna analīzes.

Zāļu drošums un efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju nav pierādīta.

Īpaši piesardzības pasākumi HIV pacientiem

Asins šūnu skaits

Rūpīgi jākontrolē absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC), jo īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Dažiem pacientiem var būt ļoti strauja atbildes reakcija uz filgrastīma sākuma devu, kad novēro neitrofilo leikocītu skaita būtisku palielināšanos. Filgrastīma lietošanas pirmajās 2 - 3 dienās ieteicams noteikt ANC. Pēc tam pirmajās divās nedēļās ANC ieteicams noteikt vismaz divreiz nedēļā, bet turpmāk uzturošās terapijas laikā – vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Neregulāri lietojot filgrastīmu devā 30 MV (300 mikrogrami)/dienā, pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta vidējo vai zemāko ANC, asins paraugus ANC noteikšanai ieteicams ņemt tieši pirms plānotajām filgrastīma lietošanas reizēm.

Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīvo zāļu devām

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvu zāļu dēļ. Ja patients kopā ar filgrastīma terapiju saņem lielākas šādu zāļu devas vai vairākas šādas zāles, trombocitopēnijas un anēmijas risks viņam var būt paaugstināts. Ieteicams regulāri kontrolēt asinsainu (skatīt iepriekš).

Infekcijas un ļaundabīgi procesi, kas izraisa mielosupresiju

Neitropēniju var izraisīt oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Mycobacterium avium* kompleksa infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infitrācija, vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Ja ir zināms, ka pacientiem ir infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infitrācija, vai ļaundabīga slimība, papildus filgrastīma lietošanai, lai novērstu neitropēniju, jāapsver piemērota terapija pamatslimības ārstēšanai. Filgrastīma ietekme uz neitropēniju, kuras cēlonis ir kaulu smadzenes infitrējoša infekcija vai ļaundabīga slimība, nav pilnībā apstiprināta.

Visi pacienti

Šīs zāles satur 50 mg sorbīta. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst saņemt šīs zāles, izņemot ja tas nav absolūti nepieciešams.

Jaundzimušajiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība (IFN). Zāles (kuras satur sorbītu/fruktozi) ievadītas intravenozi, var būt dzīvībai bīstamas un tām ir jābūt kontrindicētām šajā populācijā, izņemot gadījumus, kad ir absolūta klīniska nepieciešamība un nav pieejamu alternatīvu.

Pirms šo zāļu ievadīšanas no katra pacienta jāievāc detalizēta anamnēze attiecībā uz IFN simptomiem.

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot tajā pašā dienā, kad veikta mielosupresīva citotoksiska ķīmijterapija, nav skaidri pierādīti. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, filgrastīmu neiesaka lietot 24 stundas pirms un 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Provizoriskie dati, kas iegūti nelielu skaitu pacientu vienlaicīgi ārstējot ar filgrastīmu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt smagāka.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos līdz šim nav pētīta.

Tā kā litijs veicina neitrofilo leukocītu atbrīvošanos, tas varētu pastiprināt filgrastīma darbību. Lai gan oficiāli šāda mijiedarbība nav pētīta, nav datu, kas liecinātu par tās kaitīgumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par filgrastīma lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Truši novērota embriju zaudēšanas gadījumu sastopamības palielināšanās, lietojot atkārtotas lielas klīniskās devas un pastāvot mātītes toksicitātei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Literatūrā ir ziņojumi, ka filgrastīms šķērso placentu grūtniecēm.

Filgrastīmu grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai filgrastīms/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar filgrastīmu, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Filgrastīms neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu reproduktīvo funkciju vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Filgrastīms maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc filgrastīma lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties filgrastīma terapijas laikā, ir anafilaktiska reakcija, nopietnas nevēlamās blakusparādības saistībā ar plaušām (ieskaitot intersticiālu pneimoniju un ARDS), kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, smaga splenomegālija/liesas plīsums, transformācija par mielodisplastisku sindromu vai leukozi SCN pacientiem, GvHD pacientiem, kuri

saņem alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju vai perifēro asiņu priekšteču šūnu transplantāciju un sirpjveida šūnu krīze pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir pireksija, skeleta-muskuļu sāpes (tai skaitā sāpes kaulos, muguras sāpes, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātē, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā), anēmija, vemšana un slikta dūša. Klīniskajos pētījumos vēža pacientiem skeleta-muskuļu sāpes bija vieglas vai vidēji smagas 10% pacientu un smagas 3% pacientu.

Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tabulās tālāk norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)
Infekcijas un infestācijas		Sepse Bronhīts Augšējo elpceļu infekcija Urīnceļu infekcija		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Anēmija ^e	Splenomegālija ^a Pazemināts hemoglobīna līmenis ^e	Leikocitoze ^a	Liesas plīsums ^a Sirpjveida šūnu anēmija ar krīzi
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība Paaugstināta jutība pret zālēm ^a Transplantāta treme ^b	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba ^a Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Hiperurikēmija Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	Pazemināts glikozes līmenis asinīs Pseudopodagra ^a (pirofosfātu hondrokalcinoze) Šķidruma tilpuma traucējumi
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^a	Reibonis Hipoestēzija Parestēzija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija Hipotensija	Vēnu oklūzija ^d	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms ^a

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)
				Aortīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Asiņu atkrēpošana Aizdusa Klepus ^a Orofaringeālas sāpes ^{a, e} Deguna asiņošana	Akūts respiratorā distresa sindroms ^a Elpošanas mazspēja ^a Plaušu tūska ^a Plaušu asiņošana ^a Intersticiāla plaušu slimība ^a Plaušu infiltrāti ^a Hipoksija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ^{a, e} Vemšana ^{a, e} Slikta dūša ^a	Sāpes mutē Aizcietējums ^e		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hepatomegālija Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis Paaugstināts gammaglutamiltransferāze s līmenis	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija ^a	Izsitumi ^a Eritēma	Makulopapulozi izsitumi	Ādas vaskulīts Svīta sindroms (akūta febrila neitrofilā dermatoze)
Skeleta- muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskulu sāpes ^c	Muskuļu spazmas	Osteoporoze	Samazināts kaulu minerālbūvums Reimatoīdā artrīta saasinājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Hematūrija	Proteīnūrija	Glomerulonefrīts Patoloģiskas izmaiņas urīnā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nogurums ^a Ģīlotādas iekaisums ^a Pireksija	Sāpes krūškurvī ^a Sāpes ^a Astēnija ^a Savārgums ^e Perifēra tūska ^e	Reakcija injekcijas vietā	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijā		Ar asins pārliešanu saistīta reakcija ^e		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)
m saistītas komplikācijas				

^aSkat. apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

^bZiņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skat. apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

^cIetver sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes locītavās, sāpes muskuļos, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā.

^dŠie gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuriem veica kaulu smadzeņu transplantāciju vai PBPC mobilizāciju.

^eNevēlamās blakusparādības ar lielāku sastopamību pacientiem, kuri lietoja filgrastīmu, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, un saistītas ar pamatslimības vai citotoksiskās ķīmijterapijas sekām.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutība

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņoja par paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā par anafilaksi, izsitumiem, nātreni, angioedēmu, aizdusu un hipotensiju, kas radās sākotnējās vai turpmākās terapijas laikā. Kopumā biežāk šādi ziņojumi saņemti pēc intravenozas zāļu ievadīšanas. Dažos gadījumos simptomi no jauna parādījušies, atsākot zāļu lietošanu, liecinot par cēloņsakarību. Pacientiem, kuriem rodas spēcīga alerģiska reakcija, filgrastīma lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Nevēlamās plaušu blakusparādības

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību, plaušu tūsku un plaušu infiltrātiem, kā rezultātā dažkārt radās elpošanas mazspēja vai akūta respiratorā distresa sindroms (ARDS), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Pēc filgrastīma lietošanas ziņots par splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu saistībā ar granulocītu koloniju stimulējošā faktora lietošanu. Šie gadījumi ir bijuši pacientiem ar progresējušām ļaundabīgām slimībām, sepsi un vairāku ķīmijterapijas zāļu lietošanas vai plazmaferēzes gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas vaskulīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar filgrastīmu, ziņots par ādas vaskulītu. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņem filgrastīmu, nav zināms. Pēc ilgstošas lietošanas 2% SHN pacientu ziņots par ādas vaskulītu.

Leikocitoze

Pēc filgrastīma lietošanas 41% donoru novēroja leikocitozi (leikocītu skaits > 50 x 10⁹/l) un pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits < 100 x 10⁹/l), un leikoferēzi novēroja 35% donoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Svīta sindroms

Pacientiem, kuri ārstēti ar filgrastīmu, ziņots par Svīta sindroma (akūtas febrilas neitrofilas dermatozes) gadījumiem.

Pseudopodagra (pirofosfātu hondrokalcinoze)

Pacientiem ar vēzi, kuri ārstēti ar filgrastīmu, ziņots par pseudopodagras (pirofosfātu hondrokalcinoze) gadījumiem.

GvHD

Pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF terapiju pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas, ziņots par GvHD un letāliem iznākumiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīnisko pētījumu dati pediatriskiem pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi, liecinot, ka nepastāv ar vecumu saistītas filgrastīma farmakokinētikas atšķirības. Vienīgā atkārtoti ziņotā nevēlamā blakusparādība bija skeleta-muskuļu sāpes, kas neatšķīrās no pieredzes pieaugušo populācijā.

Dati, lai sīkāk novērtētu filgrastīma izmantošanu pediatrijā, nav pietiekami.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Kopumā drošības vai efektivitātes atšķirības cilvēkiem virs 65 gadu vecumam, salīdzinot ar jaunākiem pieaugušajiem (> 18 gadus veciem), kuri saņēma citotoksisku ķīmijterapiju, nenovēroja, un klīniskajā pieredzē nav atklātas atbildes reakcijas atšķirības gados vecākiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Dati, lai novērtētu filgrastīma lietošanu gados vecākiem pacientiem citās apstiprinātās Grastofil indikācijās, nav pietiekami.

Pediatriskie pacienti ar SHN

Samazināta kaulu minerālblīvuma un osteoporozes gadījumi ziņoti pediatriskiem pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuri saņem ilgstošu terapiju ar filgrastīmu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Grastofil pārdozēšanas ietekme nav noteikta. Pārtraucot filgrastīma terapiju, cirkulējošo neitrofilo leukocītu skaits 1 – 2 dienu laikā parasti samazinās par 50%, bet pēc tam 1 – 7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulētājfaktori, ATĶ kods: L03AA02

Grastofil ir līdzīgas bioloģiskās izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leukocītu sintēzi un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Grastofil, kura sastāvā ir r-metHuG-CSF (filgrastīms), ievērojami palielina neitrofilo leukocītu skaitu perifēriskajās asinīs 24 stundu laikā, nedaudz palielinot arī monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar SHN filgrastīms var izraisīt arī cirkulējošo eozinofilo un bazofilo leukocītu skaita nelielu palielināšanos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem pirms ārstēšanas jau var būt eozinofīlija vai bazofīlija. Ieteicamo devu robežās neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās ir atkarīga no devas. Hemotakses un fagocitozes funkcijas testos filgrastīma lietošanas

ietekmē radušies neitrofilie leukocīti uzrādīja normālu vai uzlabotu funkciju. Pēc filgrastīma terapijas pārtraukšanas cirkulējošo leukocītu skaits 1 – 2 dienu laikā samazinās par 50%, un pēc tam 1 – 7 dienu laikā tas atgriežas normas robežās.

Filgrastīma lietošana pacientiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, būtiski samazina neitropēnijas un febrilas neitropēnijas sastopamību, smaguma pakāpi un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastīmu būtiski samazina febrilas neitropēnijas ilgumu, antibiotiku lietošanu un hospitalizāciju pēc indukcijas ķīmijterapijas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža un dokumentēto infekciju sastopamības samazināšanās nav konstatēta nevienā gadījumā. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kuriem tika veikta mieloablatīva terapija, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastīma lietošana monoterapijā vai pēc ķīmijterapijas mobilizē asins cilmes šūnas perifēriskajās asinīs. Šādas autologas PBPC var iegūt un infūzijas ceļā ievadīt pēc lielām citotoksiskas terapijas devām, kaulu smadzeņu transplantācijas vietā vai kā papildinājumu tai. PBPC infūzija paātrina asinsrades atjaunošanos, tā mazinot ar asiņošanu saistītu komplikāciju riska ilgumu un nepieciešamību pēc trombocītu pārliešanas.

Ar filgrastīmu mobilizētu alogēnu PBPC recipientiem novēroja ievērojami straujāku hematoloģisku atveseļošanos, kā rezultātā būtiski saīsinājās laiks, kādā bez atbalsta atjaunojās trombocītu funkcija, salīdzinot ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par G-CSF lietošanu pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas akūtas leikozes pacientiem liecina par paaugstinātu transplantāta tremes risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (*treatment related mortality, TRM*) un mirstību pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF. Citā retrospektīvā, starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mieloleikozes pacientiem netika konstatēta ietekme uz transplantāta tremes, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantāciju pētījumu metaanalīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma-kontroles pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas transplantāta tremes vai ar ārstēšanu saistītas agrīnas mirstības risku.

Transplantāta tremes un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc G-CSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas					
Publikācija	Pētījuma periods	N	Akūta II-IV pakāpes transplantāta treme	Hroniska transplantāta treme	TRM
Metaanalīze (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analīzē tika ietverti kaulu smadzeņu transplantācijas pētījumi šajā periodā; dažos pētījumos tika izmantots granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF*).

^b Analīzē tika ietverti pacienti, kuri šajā periodā saņēma kaulu smadzeņu transplantātu.

Filgrastīma lietošana PBPC mobilizācijai veselīgiem donoriem pirms alogēnas PBPC

Veselīgiem donoriem subkutāni ievadīta deva 10 mikrogrami/kg/dienā 4-5 dienas pēc kārtas ļauj iegūt $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas no vairākuma donoru pēc divām leikoferēzes procedūrām.

Filgrastīma lietošana pacientiem, bērniem vai pieaugušajiem ar SHN (smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju) inducē ilgstošu absolūtā neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos

perifēriskajās asinīs un infekciju un ar to saistīto traucējumu samazināšanos.

Filgrastīma lietošana HIV pacientiem saglabā normālu neitrofilo leikocītu skaitu, kas ļauj ievērot pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvo zāļu lietošanas grafiku. Pierādījumu, ka HIV pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, pastiprinātos HIV replicēšanās, nav.

G-CSF (granulocītu koloniju stimulējošajam faktoram), tāpat kā citiem hematopoētiskajiem augšanas faktoriem, *in vitro* ir novērotas cilvēka endotēlija šūnas stimulējošas īpašības.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc ieteicamās devas subkutānas ievadīšanas koncentrācija serumā virs 10 ng/ml saglabājas 8-16 stundas.

Izkliede

Izkliedes tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

Eliminācija

Gan pēc subkutānas, gan intravenozas ievadīšanas filgrastīma klīrenss notika pēc pirmā loka metabolisma principa. Filgrastīma eliminācijas pusperiods serumā ir aptuveni 3,5 stundas, un tā klīrenss ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta, 28 dienu ilga filgrastīma infūzija pacientiem, kuri atveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, neradīja zāļu uzkrāšanos un tai pielīdzināmu eliminācijas pusperiodu.

Linearitāte

Novērota pozitīva lineāra korelācija starp filgrastīma devu un koncentrāciju serumā gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Filgrastīms tika pētīts līdz 1 gadu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas atklāja uz paredzamo farmakoloģisko darbību attiecināmas izmaiņas, ieskaitot leikocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāro granulopoēzi un liesas palielināšanos. Visas šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Filgrastīma ietekme uz prenatalo attīstību pētīta žurkām un trušiem. Intravenoza (80 µg/kg/dienā) filgrastīma lietošana trušiem organoģenēzes periodā bija toksiska mātītēm un palielināja spontāno abortu skaitu, pēcimplantācijas zudumu, un tika novērots samazināts vidējais dzīvā metiena lielums un augļa svars.

Pamatojoties uz ziņotajiem datiem par Grastofil līdzīgām citām filgrastīmu saturošām zālēm, tika novērotas salīdzināmas atrades un palielināts augļa anomāliju daudzums, lietojot 100 µg/kg/dienā, kas ir mātītei toksiska deva un atbilst apmēram 50-90 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu 5 µg/kg/dienā. Deva, kuru lietojot nenovēroja nevēlamu iedarbību attiecībā uz embrija-augļa toksicitāti šajā pētījumā bija 10 µg/kg/dienā, kas atbilda apmēram 3-5 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tai, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu.

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 575 µg/kg/dienā, mātītes vai augļa toksicitāte netika novērota. Žurku pēcnācējiem, kuriem filgrastīms tika ievadīts perinatālā un laktācijas laikā, bija novēlota ārējā diferenciācija un aizkavēta augšana (≥ 20 µg/kg/dienā), kā arī nedaudz samazināts dzīvildze rādītājs (100 µg/kg/dienā).

Filgrastīmam netika novērota ietekme uz žurku tēviņu un mātišu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls un plastmasas materiāli.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Ir pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums injekcijām/infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2 °C līdz 8 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un šim nolūkam paredzētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nejaušai vienreizējai sasaldēšanai nav nelabvēlīgas ietekmes uz Grastofil stabilitāti. Ja sasaldēšana bijusi ilgāka nekā 24 stundas vai notikusi vairāk nekā vienu reizi, tad Grastofil nedrīkst lietot.

Zāļu uzglabāšanas laikā un ambulatorās lietošanas nolūkos, pacients var Grastofil izņemt no ledusskapja un uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu reizi uz laiku līdz 15 dienām. Pēc šī perioda beigām Grastofil nedrīkst novietot atpakaļ ledusskapī, bet tas ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla pilnšļirces ar galā piestiprinātu nerūsējošā tērauda adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir uzdrukātas 1/40 iedaļas no 0,1 ml līdz 1 ml. Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksu, skatīt 4.4. apakšpunktā). Katrā pilnšļircē ir 0,5 ml šķīduma.

Iepakojuma lielumi: kastītes satur 1 vai 5 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja nepieciešams, Grastofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu injekcijām/infūzijām. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas Grastofil šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot vienīgi dzidru šķīdumu bez daļiņām. Nesakratīt.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns, lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml. Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MV (300 µg), tas jālieto kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka albumīnu šķīdumu.

Grastofil nesatur konservantus. Ņemot vērā iespējamo mikrobioloģisko piesārņojumu, Grastofil pilnšļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Ja Grastofil ir atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, tas ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/877/001

EU/1/13/877/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 18.oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 4.oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Grastofil 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšīrcē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšīrcē satur 48 miljonus vienību (MV)/480 mikrogramus filgrastīma 0,5 ml (0,960 mg/ml) šķīdums injekcijām vai infūzijām .

Filgrastīms ir rekombinants metionil cilvēka granulocītu koloniju stimulējošs faktors, iegūts no *Escherichia coli* (BL21) ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma satur 50 mg sorbīta (E420)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Grastofil ir paredzēts neitropēnijas ilguma un febrilas neitropēnijas sastopamības mazināšanai pacientiem, kuriem ar vispāratzītu citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņemums ir hroniska mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms), kā arī, lai mazinātu neitropēnijas ilgumu pacientiem, kuri saņem mieloablātīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un ir pakļauti paaugstinātam ilgstošas un smagas neitropēnijas riskam.

Grastofil drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Grastofil ir paredzēts perifērisko asins cilmes šūnu (*peripheral blood progenitor cells, PBPC*) mobilizācijai.

Pieaugušiem vai pediatrikiem pacientiem ar smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count, ANC*) ir $0,5 \times 10^9/l$ un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, paredzēta ilgstoša Grastofil lietošana, lai palielinātu neitrofilo leukocītu skaitu un mazinātu ar infekciju saistītu traucējumu sastopamību un ilgumu.

Grastofil ir paredzēts ilgstošas neitropēnijas ārstēšanai (ANC mazāks par vai vienāds ar $1,0 \times 10^9/l$) ārstēšanai pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai samazinātu bakteriālu infekciju risku, kad citas neitropēnijas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Grastofil terapiju drīkst nozīmēt vienīgi sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze hematoloģijā

un granulocītu koloniju stimulējošā faktora (*granulocyte colony stimulating factor, G-CSF*) izmantošanā ārstēšanā, kā arī nepieciešamais diagnostiskais aprīkojums. Mobilizācijas un aferēzes procedūras jāveic sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur iespējams veikt atbilstošu asins cilmes šūnu kontroli.

Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

Devas

Ieteicamā Grastofil deva ir 0,5 MV/kg/dienā (5 mikrogrami/kg/dienā). Grastofil pirmā deva jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskas ķīmijterapijas. Randomizētos klīniskajos pētījumos tika izmantota deva 230 mikrogrami/m²/dienā (4 līdz 8,4 mikrogrami/kg/dienā), ko lietoja subkutāni.

Grastofil lietošana katru dienu jāturpina, kamēr nav pārsniegts zemākais prognozētais neitrofilo leukocītu skaits, un neitrofilo leukocītu skaits ir sasniedzis normas diapazonu. Pēc ķīmijterapijas ierobežotu audzēju, limfomas vai limfoleikozes ārstēšanai paredzamais terapijas ilgums, kāds vajadzīgs šo kritēriju izpildei, būs līdz 14 dienām. Ārstēšanas ilgums pēc akūtas mieloleikozes indukcijas un konsolidācijas terapijas var būt ievērojami garāks (līdz 38 dienām), atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacienti, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, parasti 1-2 dienas pēc Grastofil terapijas uzsākšanas novēro neitrofilo leukocītu skaita pārejošu palielināšanos. Tomēr, lai panāktu ilgtspējīgu terapeitisko atbildes reakciju, Grastofil terapiju nedrīkst pārtraukt, kamēr nav pārsniegts prognozētais zemākais neitrofilo leukocītu skaits un neitrofilo leukocītu skaits atjaunojies normas robežās. Priekšlaicīga Grastofil terapijas pārtraukšana, pirms neitrofilo leukocītu skaits ir samazinājies līdz zemākajam prognozētajam skaitam, nav ieteicama.

Lietošanas veids

Grastofil var ievadīt katru dienu subkutānas injekcijas veidā vai intravenozas infūzijas veidā, 30 minūšu laikā, atšķaidot ar 5% glikozes šķīdumu (skatīt 6.6. apakšpunktu). Vairumā gadījumu priekšroka tiek dota subkutānai lietošanai. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži pierādījumi par to, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu iedarbības ilgumu. Šīs atrades klīniskā nozīme attiecībā uz vairāku devu lietošanu nav noskaidrota. Zāļu lietošanas veida izvēlei jāpamatojas uz individuāliem klīniskajiem apstākļiem.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Devas

Ieteicamā Grastofil sākuma deva ir 1,0 MV/kg/dienā (10 mikrogrami/kg/dienā). Grastofil pirmo devu jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu injekcijas/infūzijas.

Tiklīdz pārsniegts zemākais neitrofilo leukocītu skaits, Grastofil dienas deva jātitrē atkarībā no neitrofilo leukocītu atbildes reakcijas, kā norādīts turpmāk.

Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC)	Grastofil devas pielāgošana
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dienas pēc kārtas	Samazināt līdz 0,5 MV/kg/dienā (5 mikrogrami/kg/dienā)
Tad, ja ANC saglabājas > 1 x 10 ⁹ /l vēl 3 dienas pēc kārtas	Pārtraukt Grastofil lietošanu
Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz < 1,0 x 10 ⁹ /l, Grastofil deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem.	
ANC = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (<i>absolute neutrophil count</i>)	

Lietošanas veids

Grastofil var ievadīt intravenozas injekcijas/ infūzijas veidā 30 minūšu vai 24 stundu laikā vai nepārtrauktas subkutānas injekcijas/ infūzijas veidā 24 stundu laikā. Grastofil jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Perifērisko asins cilmes šūnu (PBPC) mobilizācijai pacientiem, kuri saņem mielosupresīvo vai mieloablatīvo terapiju, kam seko autologu PBPC transplantācija

Devas

Ieteicamā Grastofil monoterapijas deva PBPC mobilizācijai ir 1,0 MV/kg/dienā (10 mikrogrami/kg/dienā), 5-7 dienas pēc kārtas. Leikoferēzes laiks: bieži vien pietiek ar vienu vai divām leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt vajadzīgas papildu leikoferēzes procedūras. Grastofil lietošana jāturpina līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Ieteicamā Grastofil deva PBPC mobilizācijas gadījumā pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MV/kg/dienā (5 mikrogrami/kg/dienā), sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas beigām, līdz neitrofilo leukocītu skaits sasniedzis zemāko punktu un atgriezies normas robežās. Leikoferēze jāveic laikposmā, kad ANC no $< 0,5 \times 10^9/l$ pieaudzis līdz $> 5,0 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem nav veikta plaša ķīmijterapija, nereti pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos ieteicamas papildu leikoferēzes procedūras.

Lietošanas veids

Grastofil monoterapijas deva PBPC mobilizācijai

Grastofil var ievadīt nepārtrauktas 24 stundu subkutānas infūzijas veidā vai subkutānas injekcijas veidā. Injekcijām/infūzijām Grastofil jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Grastofil deva PBPC mobilizācijai pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas

Grastofil jāievada subkutānas injekcijas veidā.

PBPC mobilizācija veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

Devas

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem Grastofil jālieto devā 1,0 MV/kg/dienā (10 mikrogrami/kg/dienā) 4-5 dienas pēc kārtas. 5. dienā jāsaņem leikoferēze, kas, ja nepieciešams, jāturpina līdz 6. dienai, lai iegūtu 4×10^6 CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas.

Lietošanas veids

Grastofil jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Devas

Iedzimta neitropēnija: ieteicamā sākuma deva ir 1,2 MV/kg/dienā (12 mikrogrami/kg/dienā), vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Idiopātiska vai cikliska neitropēnija: ieteicamā sākuma deva ir 0,5 MV/kg/dienā (5 mikrogrami/kg/dienā), vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Devas pielāgošana: Grastofil jālieto subkutānas injekcijas veidā katru dienu, līdz sasniegts un noturēts

neitrofilo leukocītu skaits virs $1,5 \times 10^9/l$. Pēc atbildes reakcijas sasniegšanas jānosaka minimālā efektīvā deva šī līmeņa uzturēšanai. Lai uzturētu adekvātu neitrofilo leukocītu skaitu, nepieciešama ilgstoša lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām, atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, sākotnējo devu var dubultot vai samazināt uz pusi. Pēc tam devu var individuāli pielāgot ik pēc 1-2 nedēļām, lai vidējo neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu robežās no $1,5 \times 10^9/l$ līdz $10 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem ir smagas infekcijas, var apsvērt straujāku devas palielināšanu. Klīniskajos pētījumos 97% pacientu, kuriem novēroja atbildes reakciju, tā bija pilnīga, lietojot devu $\leq 2,4$ MV/kg/dienā (24 mikrogrami/kg/dienā). Grastofil lietošanas drošums ilgtermiņā, ja to pacientiem ar SHN lieto devā virs 2,4 MV/kg/dienā (24 mikrogrami/kg/dienā), nav pierādīts.

Lietošanas veids

Iedzimta, idiopātiska vai cikliska neutropēnija: Grastofil jāievada subkutānas injekcijas veidā.

HIV pacientiem

Devas

Neutropēnijas novēršanai

Ieteicamā Grastofil sākuma deva ir 0,1 MV/kg/dienā (1 mikrogams/kg/dienā), un maksimālā titrējamā deva ir 0,4 MV/kg/dienā (4 mikrogrami/kg/dienā), līdz normāls neitrofilo leukocītu skaits ir sasniegts un to var uzturēt ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Klīniskajos pētījumos >90% pacientu bija atbildes reakcija, lietojot šīs devas, un neutropēniju novērst izdevās vidēji 2 dienās.

Nelielam skaitam pacientu (< 10%) neutropēnijas novēršanai bija nepieciešamas devas līdz 1,0 MV/kg/dienā (10 mikrogrami/kg/dienā).

Normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai

Kad neutropēnija novērsta, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai. Ieteicams pielāgot sākuma devu, pārejot uz lietošanu katru otro dienu devā 30 MV/dienā (300 mikrogrami/kg/dienā). Iespējams, ka devu vēlāk vajadzēs vēlreiz pielāgot, atbilstoši pacienta ANC, lai neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu $> 2,0 \times 10^9/l$. Klīniskajos pētījumos, lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, bija nepieciešama deva 30 MV/dienā (300 mikrogrami/dienā), kas tika lietota 1-7 dienas nedēļā, vidēji 3 dienas nedēļā. Lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

Lietošanas veids

Neutropēnijas novēršana vai normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšana: Grastofil jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Filgrastīma klīniskajos pētījumos ir piedalīties arī neliels skaits gados vecāku pacientu, taču speciāli pētījumi ar šo pacientu grupu nav veikti, tādēļ īpašus ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pacienti ar nieru/aknu darbības traucējumiem

Pētījumos par filgrastīma lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem konstatēts, ka filgrastīma farmakokinētika un farmakodinamika šādos gadījumos ir identiska kā veseliem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

Lietošana pediatrikajā populācijā SHN un vēža gadījumā

Sešdesmit pieci procenti pacientu SHN izpēti programā bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šai vecuma grupai, kurā pārsvarā bija iekļauti pacienti ar iedzimtu neutropēniju, bija skaidra. Drošuma profila atšķirību pediatrikiem pacientiem, kuriem ārstēta SHN, nebija.

Klīnisko pētījumu dati pediatriem pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Ieteicamās devas pediatriem pacientiem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kuri saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģiskās izcelsmes zāļu izsekojamību, lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs ir skaidri jāreģistrē.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā visām indikācijām

Paaugstināta jutība

Ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas sākotnējās vai turpmākās ārstēšanas laikā. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu paaugstinātu jutību filgrastīma lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Nelietot filgrastīmu pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret filgrastīmu vai pegfilgrastīmu.

Nevēlamās plaušu blakusparādības

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību. Pacientiem, kuriem anamnēzē nesen bijuši infiltrāti plaušās vai pneimonija, risks var būt augstāks. Plaušu simptomu, piemēram, klepus, drudža un aizdusas sākums saistībā ar plaušu infiltrātu rentgenoloģiskām pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt akūta respiratorā distresa sindroma (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) sākotnējās pazīmes. Filgrastīma lietošana ir jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša ārstēšana.

Glomerulonefrīts

Pacientiem, kuri saņēmuši filgrastīmu un pegfilgrastīmu, ir ziņots par glomerulonefrītu. Parasti glomerulonefrīts izzuda pēc filgrastīma un pegfilgrastīma devas samazināšanas vai lietošanas pārtraukšanas. Ieteicama urīna analīžu kontrole.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, kas, ja netiek savlaicīgi ārstēts, var būt dzīvībai bīstams un ko raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacientiem, kuriem novēro kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomus, ir nepieciešama rūpīga novērošana un standarta simptomātiskā ārstēšana, ieskaitot intensīvo terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Parasti pacientiem un veseliem donoriem pēc filgrastīma lietošanas ir ziņots par asimptomātiskiem splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ rūpīgi jākontrolē liesas izmērs (piem., ar klīniskas izmeklēšanas vai ultraskaņas palīdzību). Donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera augšdaļā, kreisajā pusē vai pleca galā, jāapsver liesas plīsuma diagnoze. Filgrastīma devas samazināšana palēnināja vai apturēja liesas palielināšanos pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, bet 3% pacientu bija nepieciešama splenektomija.

Ļaundabīgo šūnu augšana

Granulocītu koloniju stimulējošs faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot arī uz dažām nemieloīdām šūnām *in vitro*.

Mielodisplastiskais sindroms vai hroniska mieloleikoze

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi, nav pierādīti. Filgrastīms nav paredzēts šo stāvokļu ārstēšanai. Īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai hroniskas mieloleikozes saasinājumu atšķirtu no akūtas mieloleikozes.

Akūta mieloleikoze

Ņemot vērā ierobežotos datus par drošumu un efektivitāti, pacientiem ar sekundāru AML filgrastīms jālieto piesardzīgi. Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot to agrāk neārstētiem AML pacientiem vecumā līdz 55 gadiem ar labu citoģenētiku [t (8; 21), t (15; 17) un inv (16)], nav pierādīta.

Trombocitopēnija

Pacientiem, kuri saņem filgrastīmu, ziņots par trombocitopēniju. Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits, jo īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Jāapsver filgrastīma pagaidu pārtraukšana vai devas samazināšana pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuriem attīstās trombocitopēnija (trombocītu skaits $<100 \times 10^9/l$).

Leikocitoze

Leikocītu skaits $100 \times 10^9/l$ vai lielāks tika novērots mazāk nekā 5% vēža pacientu, kuri saņēma filgrastīmu devās virs 0,3 MV/kg/dienā ($3 \mu g/kg/dienā$). Ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām, kas tieši saistītas ar šādu leikocitozes pakāpi, nav saņemti. Tomēr, ņemot vērā iespējamo risku saistībā ar smagu leikocitozi, filgrastīma terapijas laikā regulāri jānosaka leikocītu skaits. Ja pēc prognozētā zemākā leikocītu skaita sasniegšanas to skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$, filgrastīma lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Lietojot PBPC mobilizācijai, filgrastīma lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina tad, ja leikocītu skaits palielinās līdz $> 70 \times 10^9/l$.

Imūngenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, pastāv imūngenitātes potenciāls. Antivielu pret filgrastīmu rašanās parasti ir zemi. Saistošās antivielas, kā paredzams, rodas tāpat kā visu bioloģisko zāļu gadījumā, tomēr pašlaik tās nav saistītas ar neitralizējošo aktivitāti.

Aortīts

Pēc G-CSF lietošanas veselām pētāmajām personām un vēža pacientiem ir ziņots par aortītu. Tā simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piemēram, C reaktīvā proteīna līmenis un leikocītu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc G-CSF lietošanas pārtraukšanas. Skatīt arī 4.8. apakšpunktu.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā saistībā ar blakusslimībām

Īpaši piesardzības pasākumi īpašu sirpjveida šūnu slimībasiezi un sirpjveida šūnu slimības gadījumā

Lietojot filgrastīmu pacientiem ar īpašu sirpjveida šūnu slimību vai sirpjveida šūnu slimību, ir ziņots par sirpjveida šūnu krīzi, kas dažos gadījumos bijusi letāla. Ārstam jāievēro piesardzība, parakstot filgrastīmu pacientiem ar īpašu sirpjveida šūnu slimībai sirpjveida šūnu slimību.

Osteoporoze

Pacientiem ar vienlaicīgus esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastīma terapiju vairāk nekā 6 mēnešus, var būt indicēta kaulu blīvuma kontrole.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar vēzi

Filgrastīmu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu ārpus noteiktajām lietošanas shēmām.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski

Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts labāks iznākums saistībā ar audzēju, bet intensīvas ķīmijterapijas zāļu devas var izraisīt pastiprinātu

toksicitāti, tajā skaitā kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (skatīt izmantoto ķīmijterapijas zāļu nozīmēšanas informāciju).

Ķīmijterapijas ietekme uz eritrocītiem un trombocītiem

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvas ķīmijterapijas dēļ. Ja pacients saņem lielākas ķīmijterapijas devas (piem., pilnas devas noteiktajā shēmā), viņam var būt paaugstināts trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicams regulāri kontrolēt trombocītu skaitu un hematokrītu. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķas ķīmijterapijas zāles vai to kombinācijas, ja ir zināms, ka šie līdzekļi var izraisīt smagu trombocitopēniju.

Ir pierādīts, ka filgrastīma mobilizētās PBPC samazina trombocitopēnijas smaguma pakāpi un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze pacientiem ar krūts un plaušu vēzi

Pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā mielodisplastiskais sindroms (MDS) un akūta mieloleikoze (AML) bija saistīti ar citu G-CSF zāļu pegfilgrastīma lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju un/vai staru terapiju pacientiem ar krūts vai plaušu vēzi. Līdzīga saistība starp filgrastīma lietošanu un MDS/AML netika novērota. Tomēr pacienti ar krūts vai plaušu vēzi jānovēro, vai neparādās MDS/AML pazīmes un simptomi.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Pētījumi par filgrastīma iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu nav veikti. Filgrastīms primāri darbojas uz neitrofilo leukocītu prekursoriem, palielinot neitrofilo leukocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (piemēram, pacientiem, kuri ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu infiltrāciju ar audzēju) var būt pavājināta neitrofilo leukocītu atbildes reakcija.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu slimībām, tajā skaitā vēnu oklūziju un šķidruma tilpuma traucējumiem pacientiem, kuri saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko transplantācija.

Ziņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Augšanas faktora terapijas rezultātā paaugstināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte ir bijusi saistīta ar pārejošām patoloģiskām atradnēm kaulu radioloģiskos izmeklējumos. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu rezultātus.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar PBPC mobilizāciju

Mobilizācija

Prospektīvi, randomizēti divu ieteicamo mobilizācijas metožu (filgrastīms monoterapijā vai kombinācijā ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu populācijā nav pieejami. Mainības pakāpe starp pacientiem un CD34⁺ šūnu laboratorijas raudzēm liecina, ka tieša dažādu pētījumu salīdzināšana ir sarežģīta. Šī iemesla dēļ ir grūti ieteikt optimālāko metodi. Mobilizācijas metodes izvēlei jāpamatojas uz vispārējiem ārstēšanas mērķiem katram individuālam pacientam.

Iepriekšēja citotoksisku zāļu lietošana

Pacientiem, kuriem iepriekš veikta ļoti plaša mielosupresīva terapija, var nebūt iespējama pietiekama PBPC mobilizācija, lai sasniegtu ieteicamo minimālo rādītāju ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg) vai līdzīgas pakāpes trombocītu atjaunošanās paātrinājumu.

Dažām citotoksiskām zālēm piemīt īpaša toksicitāte pret asins cilmes šūnām, un tas var negatīvi ietekmēt cilmes šūnu mobilizāciju. Ja pirms mēģinājuma mobilizēt cilmes šūnas ilgstoši lietotas tādas zāles kā melfalāns, karmustīns (BCNU) vai karboplatīns, var būt samazināts cilmes šūnu skaits. Tomēr ir pierādīts, ka cilmes šūnu mobilizācijā efektīva ir melfalāna, karboplatīna vai karmustīns (BCNU) lietošana kopā ar filgrastīmu. Ja paredzama perifērisko asins cilmes šūnu transplantācija, ieteicams

plānot cilmes šūnu mobilizāciju pacienta ārstēšanas kursa sākumā. Šādiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš mobilizēto cilmes šūnu skaitam pirms ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc iepriekš minētajiem kritērijiem, skaits ir nepietiekams, var apsvērt alternatīvu ārstēšanu, kas neietver cilmes šūnu atbalstu.

Cilmes šūnu skaita novērtēšana

Nosakot iegūto cilmes šūnu skaitu ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem, īpaša uzmanība jāpievērš kvantitatīvās noteikšanas metodei. Nosakot CD34⁺ šūnu skaitu ar plūsmas citometrijas metodi, rezultāti var ievērojami atšķirties atkarībā no izmantotās metodoloģijas precizitātes un tādēļ ieteikumi par skaitu, pamatojoties uz citās laboratorijās veiktiem pētījumiem, interpretējami piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot reinfuzēto CD34⁺ šūnu skaita un trombocītu atjaunošanās ātruma pēc lielām ķīmijterapijas devām savstarpējo sakarību, liecina par komplikētu, taču stabilu savstarpējo sakarību.

Ieteiktais minimālais skaits $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnu/kg, pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies atbilstoši atjaunot hematoloģiskos rādītājus. Ieguvums korelē ar straujāku atveseļošanos; savukārt mazāks skaits - ar lēnāku atveseļošanos.

Īpaši piesardzības pasākumi veseliem donoriem, kuriem tiek veikta perifērisko asins cilmes šūnu mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus tiešus klīniskus ieguvumus, un tā apsverama vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkā.

PBPC mobilizācija jāapsver tikai donoriem, kuri atbilst parastajiem klīniskajiem un laboratoriskiem kritērijiem, lai kļūtu par cilmes šūnu donoru, pievēršot īpašu uzmanību hematoloģiskajiem rādītājiem un infekcijas slimībām.

Filgrastīma drošums un efektivitāte veseliem donoriem, kuri jaunāki par 16 gadiem vai vecāki par 60 gadiem, nav novērtēti.

35% pētīto pacientu pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes novēroja pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$). Tajā skaitā divos gadījumos tika ziņots par trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$, ko saistīja ar leikoferēzes procedūru.

Ja nepieciešama vairāk nekā viena leikoferēzes procedūra, īpaša uzmanība jāpievērš donoriem, kuriem trombocītu skaits pirms leikoferēzes ir $< 100 \times 10^9/l$; parasti aferēzi nedrīkst veikt, ja trombocītu skaits $< 75 \times 10^9/l$.

Leikoferēzi nedrīkst veikt donoriem, kuri saņem antikoagulantus vai kuriem ir zināmi hemostāzes traucējumi.

Donori, kuri saņēmuši G-CSF, lai panāktu PBPC mobilizāciju, jānovēro, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem, kuri saņem ar filgrastīmu mobilizētas alogēnas PBPC

Pašreiz pieejamie dati liecina, ka imunoloģiska mijiedarbība starp alogēnajiem PBPC transplantātiem un recipienta organismu var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas un hroniskas transplantāta tremes risku, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar SHN

Filgrastīmu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju, kuriem rodas leikoze vai ir pierādījumi par leikozes attīstību.

Asins šūnu skaits

Rodas arī citas asins šūnu izmaiņas, tajā skaitā anēmija un mieloīdo cilmes šūnu skaita pārejoša palielināšanās, kuras gadījumā jākontrolē šūnu skaits.

Transformācija leikozē vai mielodisplastiskajā sindromā

Nosakot SHN diagnozi, īpaša uzmanība jāpievērš, lai atšķirtu to no citiem asinsrades traucējumiem, piemēram, aplastiskas anēmijas, mielodisplāzijas un mieloleikozes. Pirms ārstēšanas jānosaka pilna asinsaina ar leukocitāro formulu un trombocītu skaitu, kā arī jānovērtē kaulu smadzeņu morfoloģija un kariotips.

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar SHN, un kurus ārstēja ar filgrastīmu, samērā reti (aptuveni 3% gadījumu) novēroja mielodisplastisko sindromu (MDS) vai leikozi. To novēroja vienīgi pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas un to saistība ar filgrastīma terapiju ir neskaidra. Aptuveni 12% pacientu, kuriem sākotnējā citogēnētiskā novērtējuma rezultāti bija normas robežās, vēlāk atkārtoti novērtējot, tika konstatētas patoloģijas, tajā skaitā monosomija 7. Šobrīd nav skaidrs, vai pacientu ar SHN ilgstoša ārstēšana rada noslieci uz citogēnētisku patoloģiju, MDS vai leikoz. Pacientiem ieteicams regulāri (aptuveni vienu reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģiskās un citogēnētiskās analīzes.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Jāizslēdz pārejošas neitropēnijas cēloņi, piemēram, vīrusu infekcija.

Hematūrija bija bieži, un nelielam skaitam pacientu radās proteīnūrija. Lai tos kontrolētu, regulāri jāveic urīna analīzes.

Zāļu drošums un efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju nav pierādīta.

Īpaši piesardzības pasākumi HIV pacientiem

Asins šūnu skaits

Rūpīgi jākontrolē absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC), jo īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Dažiem pacientiem var būt ļoti strauja atbildes reakcija uz filgrastīma sākuma devu, kad novēro neitrofilo leukocītu skaita būtisku palielināšanos. Filgrastīma lietošanas pirmajās 2 līdz 3 dienās ieteicams noteikt ANC. Pēc tam pirmajās divās nedēļās ANC ieteicams noteikt vismaz divreiz nedēļā, bet turpmāk uzturošās terapijas laikā— vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Neregulāri lietojot filgrastīmu devā 30 MV (300 mikrogrami)/dienā, pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta vidējo vai zemāko ANC, asins paraugus ANC noteikšanai ieteicams ņemt tieši pirms plānotajām filgrastīma lietošanas reizēm.

Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīv zāļu devām

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvu zāļu dēļ. Ja pacients kopā ar filgrastīma terapiju saņem lielākas šādu zāļu devas vai vairākas šādas zāleslīdzekļus, trombocitopēnijas un anēmijas risks viņam var būt paaugstināts. Ieteicams regulāri kontrolēt asinsainu (skatīt iepriekš).

Infekcijas un ļaundabīgi procesi, kas izraisa mielosupresiju

Neitropēniju var izraisīt oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Mycobacterium avium* kompleksa infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Ja ir zināms, ka pacientiem ir infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīga slimība, papildus filgrastīma lietošanai, lai novērstu neitropēniju, jāapsver piemērota terapija pamatslimības ārstēšanai. Filgrastīma ietekme uz neitropēniju, kuras cēlonis ir kaulu smadzeņu infiltrējoša infekcija vai ļaundabīga slimība, nav pilnībā apstiprināta.

Visi pacienti

Šīs zāles satur 50 mg sorbīta. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst saņemt šīs

zāles, izņemot ja tas nav absolūti nepieciešams.

Jaundzimušajiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība (IFN). Zāles (kuras satur sorbitu/fruktozi) ievadītas intravenozi, var būt dzīvībai bīstamas un tām ir jābūt kontrindicētām šajā populācijā, izņemot gadījumus, kad ir absolūta klīniska nepieciešamība un nav pieejamu alternatīvu.

Pirms šo zāļu ievadīšanas no katra pacienta jāievāc detalizēta anamnēze attiecībā uz IFN simptomiem.

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg nātrija katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot tajā pašā dienā, kad veikta mielosupresīva citotoksiska ķīmijterapija, nav skaidri pierādīti. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, filgrastīmu neiesaka lietot 24 stundas pirms un 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Provizorisksie dati, kas iegūti nelielu skaitu pacientu vienlaicīgi ārstējot ar filgrastīmu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt smagāka.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos līdz šim nav pētīta.

Tā kā litijs veicina neitrofilo leukocītu atbrīvošanos, tas varētu pastiprināt filgrastīma darbību. Lai gan oficiāli šāda mijiedarbība nav pētīta, nav datu, kas liecinātu par tās kaitīgumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par filgrastīma lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Truši novērota embriju zaudēšanas gadījumu sastopamības, palielināšanās lietojot atkārtotas lielas klīniskās devas un pastāvot mātītes toksicitātei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Literatūrā ir ziņojumi, ka filgrastīms šķērso placentu grūtniecēm.

Filgrastīmu grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai filgrastīms/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar filgrastīmu, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Filgrastīms neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu reproduktīvo funkciju vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Filgrastīms maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc filgrastīma lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties filgrastīma terapijas laikā, ir anafilaktiska reakcija, nopietnas nevēlamās blakusparādības saistībā ar plaušām (ieskaitot intersticiālu pneimoniju un ARDS), kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, smaga splenomegālija/liesas plīsums, transformācija par mielodisplastisku sindromu vai leikozi SCN pacientiem, GvHD pacientiem, kuri saņem alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju vai perifēro asiņu priekšteču šūnu transplantāciju un sirpjveida šūnu krīze pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir pireksija, skeleta-muskuļu sāpes (tai skaitā sāpes kaulos, muguras sāpes, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātē, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā), anēmija, vemšana un slikta dūša. Klīniskajos pētījumos vēja pacientiem skeleta-muskuļu sāpes bija vieglas vai vidēji smagas 10% pacientu un smagas 3% pacientu.

Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tabulās tālāk norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)
Infekcijas un infestācijas		Sepse Bronhīts Augšējo elpceļu infekcija Urīnceļu infekcija		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Anēmija ^e	Splenomegālija ^a Pazemināts hemoglobīna līmenis ^e	Leikocitoze ^a	Liesas plīsums ^a Sirpjveida šūnu anēmija ar krīzi ^a
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība Paaugstināta jutība pret zālēm ^a Transplantāta treme ^b	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba ^a Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Hiperurikēmija Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	Pazemināts glikozes līmenis asinīs Pseudopodagra ^a (pirofosfātu hondrocalcinoze) Šķidruma tūpuma traucējumi
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^a	Reibonis Hipoestēzija		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)
		Parestēzija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija Hipotensija	Vēnu oklūzija ^d	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms ^a Aortīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Asiņu atkrēpošana Aizdusa Klepus ^a Orofaringeālas sāpes ^{a, e} Deguna asiņošana	Akūts respiratorā distresa sindroms ^a Elpošanas mazspēja ^a Plaušu tūska ^a Plaušu asiņošana ^a Intersticiāla plaušu slimība ^a Plaušu infiltrāti ^a Hipoksija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ^{a, e} Vemšana ^{a, e} Slikta dūša ^a	Sāpes mutē Aizcietējums ^e		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hepatomegālija Paaugstināts sārmamās fosfatāzes līmenis asinīs	Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis Paaugstināts gammaglutamiltransferāze s līmenis	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija ^a	Izsitumi ^a Eritēma	Makulopapulozi izsitumi	Ādas vaskulīts Svīta sindroms (akūta febrila neitrofilā dermatoze)
Skeleta- muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes ^c	Muskuļu spazmas	Osteoporoze	Samazināts kaulu blīvums Reimatoīdā artrīta saasinājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Hematūrija	Proteīnūrija	Glomerulonefrīt s Patoloģiska izmaiņas urīnā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nogurums ^a Ģīlotādas iekaisums ^a Pireksija	Sāpes krūšu kurvī ^a Sāpes ^a Astēnija ^a	Reakcija injekcijas vietā	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)
		Savārgumse ^e Perifēra tūska ^e		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijā m saistītas komplikācijas		Ar asins pārliešanu saistīta reakcija ^e		

^aSkat.. apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”

^bZiņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skat. apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”)

^cIetver sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes locītavās, sāpes muskuļos, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā.

^dŠie gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā, pacientiem, kuriem veica kaulu smadzeņu transplantāciju vai PBPC mobilizāciju.

^eNevēlamās blakusparādības ar lielāku sastopamību pacientiem, kuri lietoja filgrastīmu, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, un saistītas ar pamatslimības vai citotoksiskās ķīmijterapijas sekām..

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutība

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņoja par paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā par anafilaksi, izsitumiem, nātreni, angioedēmu, aizdusu un hipotensiju, kas radās sākotnējās vai turpmākās terapijas laikā. Kopumā biežāk šādi ziņojumi saņemti pēc intravenozas zāļu ievadīšanas. Dažos gadījumos simptomi no jauna parādījušies, atsākot zāļu lietošanu, liecinot par cēloņsakarību. Pacientiem, kuriem rodas spēcīga alerģiska reakcija, filgrastīma lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Nevēlamās plaušu blakusparādības

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību, plaušu tūska un plaušu infiltrātiem, kā rezultātā dažkārt radās elpošanas mazspēja vai akūta respiratorā distresa sindroms (ARDS), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Pēc filgrastīma lietošanas ziņots par splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu saistībā ar granulocītu koloniju stimulējošā faktora lietošanu. Šie gadījumi ir bijuši pacientiem ar progresējušām ļaundabīgām slimībām, sepsi un vairāku ķīmijterapijas zāļu lietošanas vai plazmaferēzes gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas vaskulīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar filgrastīmu, ziņots par ādas vaskulītu. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņem filgrastīmu, nav zināms. Pēc ilgstošas lietošanas 2% SHN pacientu ziņots par ādas vaskulītu.

Leikocitoze

Pēc filgrastīma lietošanas 41% donoru novēroja leikocitozi (leikocītu skaits > 50 x 10⁹/l) un pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits < 100 x 10⁹/l) un leikoferēzi novēroja 35% donoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Svīta sindroms

Pacientiem, kuri ārstēti ar filgrastīmu, ziņots par Svīta sindroma (akūtas febrilas dermatozes) gadījumiem.

Pseidopodagra (pirofosfātu hondrokalciņoze)

Pacientiem ar vēzi, kuri ārstēti ar filgrastīmu, ziņots par pseidopodagras (pirofosfātu hondrokalciņoze) gadījumiem.

GvHD

Pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF terapiju pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas, ziņots par GvHD un letāliem iznākumiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Klīnisko pētījumu dati pediātriskiem pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi, liecinot, ka nepastāv ar vecumu saistītas filgrastīma farmakokinētikas atšķirības. Vienīgā atkārtoti ziņotā nevēlamā blakusparādība bija skeleta-muskuļu sāpes, kas neatšķīrās no pieredzes pieaugušo populācijā.

Nav pietiekamu datu. Dati, lai sīkāk novērtētu filgrastīma izmantošanu pediātrijā, nav pietiekami.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Kopumā drošības vai efektivitātes atšķirības cilvēkiem virs 65 gadu vecumam, salīdzinot ar jaunākiem pieaugušajiem (> 18 gadus veciem), kuri saņēma citotoksisku ķīmijterapiju nenovēroja, un klīniskajā pieredzē nav atklātas atbildes reakcijas atšķirības gados vecākiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Dati, lai novērtētu filgrastīma lietošanu gados vecākiem pacientiem citās apstiprinātās Grastofil indikācijās, nav pietiekami.

Pediātriskie pacienti ar SHN

Samazināta kaulu minerālblīvuma un osteoporozes gadījumi ziņoti pediātriskiem pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuri saņem ilgstošu terapiju ar filgrastīmu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Grastofil pārdozēšanas ietekme nav noteikta. Pārtraucot filgrastīma terapiju, cirkulējošo neitrofilo leukocītu skaits 1 – 2 dienu laikā parasti samazinās par 50%, bet pēc tam 1–7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulētājfaktori, ATKĶ kods: L03AA02

Grastofil ir līdzīgas bioloģiskās izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leukocītu sintēzi un izdalīšanos no

kaulu smadzenēm. Grastofil, kura sastāvā ir r-metHuG-CSF (filgrastīms), ievērojami palielina neitrofilo leukocītu skaitu perifēriskajās asinīs 24 stundu laikā, nedaudz palielinot arī monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar SHN filgrastīms var izraisīt arī cirkulējošo eozinofilo un bazofilo leukocītu skaita nelielu palielināšanos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem pirms ārstēšanas jau var būt eozinofīlija vai bazofīlija. Ieteicamo devu robežās neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās ir atkarīgs no devas. Hemotaksēs un fagocitozes funkcijas testos filgrastīma lietošanas ietekmē radušies neitrofilie leukocīti uzrādīja normālu vai uzlabotu funkciju. Pēc filgrastīma terapijas pārtraukšanas cirkulējošo leukocītu skaits 1 - 2 dienu laikā samazinās par 50%, un pēc tam 1 - 7 dienu laikā tas atgriežas normas robežās.

Filgrastīma lietošana pacientiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, būtiski samazina neitropēnijas un febrilas neitropēnijas sastopamību, smaguma pakāpi un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastīmu būtiski samazina febrilas neitropēnijas ilgumu, antibiotiku lietošanu un hospitalizāciju pēc indukcijas ķīmijterapijas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža un dokumentēto infekciju sastopamības samazināšanās nav konstatēta nevienā gadījumā. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kuriem tika veikta mieloablatīva terapija, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastīma lietošana monoterapijā vai pēc ķīmijterapijas mobilizē asins cilmes šūnas perifēriskajās asinīs. Šādas autologas PBPC var iegūt un infūzijas ceļā ievadīt pēc lielām citotoksiskas terapijas devām, kaulu smadzeņu transplantācijas vietā vai kā papildinājumu tai. PBPC infūzija paātrina asinsrades atjaunošanos, tā mazinot ar asiņošanu saistītu komplikāciju riska ilgumu un nepieciešamību pēc trombocītu pārliešanas.

Ar filgrastīmu mobilizētu alogēnu PBPC recipientiem novēroja ievērojami straujāku hematoloģisku atveseļošanos, kā rezultātā būtiski saīsinājās laiks, kādā bez atbalsta atjaunojās trombocītu funkcija, salīdzinot ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par G-CSF lietošanu pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas akūtas leikozes pacientiem liecina par paaugstinātu transplantāta tremes risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (*treatment related mortality*, TRM) un mirstību pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF. Citā retrospektīvā, starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mieloleikozes pacientiem netika konstatēta ietekme uz transplantāta tremes, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantāciju pētījumu metaanalīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma-kontroles pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas transplantāta tremes vai ar ārstēšanu saistītas agrīnas mirstības risku.

Transplantāta tremes un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc G-CSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas					
Publikācija	Pētījuma periods	N	Akūta II-IV pakāpes transplantāta treme	Hroniska transplantāta treme	TRM
Metaanalīze (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analīzē tika ietverti kaulu smadzeņu transplantācijas pētījumi šajā periodā; dažos pētījumos tika izmantots granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF).

^b Analīzē tika ietverti pacienti, kuri šajā periodā saņēma kaulu smadzeņu transplantātu.

Filgrastīma lietošana PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas.

Veseliem donoriem subkutāni ievadīta deva 10 mikrogrami/kg/dienā 4-5 dienas pēc kārtas ļauj iegūt $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas no vairākuma donoru pēc divām leikoferēzes procedūrām.

Filgrastīma lietošana pacientiem, bērniem vai pieaugušajiem ar SHN (smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju) inducē ilgstošu absolūto neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos perifēriskajās asinīs un infekciju un ar to saistīto traucējumu samazināšanos.

Filgrastīma lietošana HIV pacientiem saglabā normālu neitrofilo leukocītu skaitu, kas ļauj ievērot pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvu terapiju grafiku. Pierādījumu, ka HIV pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, pastiprinātos HIV replicēšanās, nav.

G-CSF (granulocītu koloniju stimulējošajam faktoram), tāpat kā citiem hematopoētiskajiem augšanas faktoriem, *in vitro* ir novērotas cilvēka endotēlija šūnas stimulējošas īpašības.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc ieteicamās devas subkutānas ievadīšanas koncentrācija serumā >10 ng/ml saglabājas 8-16 stundas.

Izkliede

Izkliedes tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

Eliminācija

Gan pēc subkutānas, gan intravenozas ievadīšanas filgrastīma klīrenss notika pēc pirmā loka metabolisma principa. Filgrastīma eliminācijas pusperiods serumā ir aptuveni 3,5 stundas, un tā klīrenss ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta, 28 dienu ilga filgrastīma infūzija pacientiem, kuri atveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, neradīja zāļu uzkrāšanos un tai pielīdzināmu eliminācijas pusperiodu.

Linearitāte

Novērota pozitīva lineāra korelācija starp filgrastīma devu un koncentrāciju serumā gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Filgrastīms tika pētīts līdz 1 gadu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas atklāja uz paredzamo farmakoloģisko darbību attiecināmas izmaiņas, ieskaitot leukocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāro granulopoēzi un liesas palielināšanos. Visas šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Filgrastīma ietekme uz prenatalo attīstību pētīta žurkām un trušiem. Intravenoza (80 µg/kg/dienā) filgrastīma lietošana trušiem organoģenēzes periodā bija toksiska mātītēm un palielināja spontāno abortu skaitu, pēcimplantācijas zudumu, un tika novērots samazināts vidējais dzīvā metiena lielums un augļa svars.

Pamatojoties uz ziņotajiem datiem par Grastofil līdzīgām citām filgrastīmu saturošām zālēm, tika novērotas salīdzināmas atrades un palielināts augļa anomāliju daudzums, lietojot 100 µg/kg/dienā, kas ir mātītei toksiska deva un atbilst apmēram 50-90 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu 5 µg/kg/dienā. Deva, kuru lietojot nenovēroja nevēlamu iedarbību attiecībā uz embrija-augļa toksicitāti šajā pētījumā bija 10 µg/kg/dienā, kas atbilda apmēram 3-5 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tai, kas novērota pacientiem, kuri

ārstēti ar klīnisko devu.

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 575 µg/kg/dienā, mātītes vai augļa toksicitāte netika novērota. Žurku pēcnācējiem, kuriem filgrastīms tika ievadīts perinatālā un laktācijas laikā, bija novēlota ārējā diferenciācija un aizkavēta augšana (≥ 20 µg/kg/dienā), kā arī nedaudz samazināts dzīvildze rādītājs (100 µg/kg/dienā).

Filgrastīmam netika novērota ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls un plastmasas materiāli.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Ir pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums injekcijām/infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2 °C līdz 8 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un šim nolūkam paredzētos aseptiskos apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nejaušai vienreizējai sasaldēšanai nelabvēlīgas ietekmes uz Grastofil stabilitāti. Ja sasaldēšana bijusi ilgāka nekā 24 stundas vai notikusi vairāk nekā vienu reizi, tad Grastofil nedrīkst lietot.

Zāļu uzglabāšanas laikā un ambulatorās lietošanas nolūkos, pacients var Grastofil izņemt no ledusskapja un uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu reizi uz laiku līdz 15 dienām. Pēc šī perioda beigām Grastofil nedrīkst novietot atpakaļ ledusskapī, bet tas ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla pilnšlirces ar galā piestiprinātu nerūsējošā tērauda adatu. Uz pilnšlirces korpusa ir uzdrukātas 1/40 iedaļas no 0,1 ml līdz 1 ml. Pilnšlirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksu, skatīt 4.4. apakšpunktā). Katrā pilnšlircē ir 0,5 ml šķīduma.

Iepakojuma lielumi: kastītes satur 1 vai 5 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja nepieciešams, Grastofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu injekcijām/infūzijām. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam ir mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas Grastofil šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot vienīgi dzidru šķīdumu bez daļiņām. Nesakratīt.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns, lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml. Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MV (300 µg), tas jālieto kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka albumīnu šķīdumu.

Grastofil nesatur konservantus. Ņemot vērā iespējamo mikrobioloģisko piesārņojumu, Grastofil pilnšļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Ja Grastofil ir atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, tas ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/877/003

EU/1/13/877/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 18.oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 4.oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Grastofil 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 30 miljonus vienību (300 mikrogramus) filgrastīma
(600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ledus etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkāku
informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām

1 pilnšļirce (0,5 ml)

5 pilnšļirces (0,5 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Nesakratīt.
Subkutānai un intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Atšķaidītais Grastofil šķīdums injekcijām/infūzijām jāizlieto 24 stundu laikā, kad tas tiek uzglabāts
no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/877/001 1 pilnšļirce
EU/1/13/877/002 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Grastofil 30 MV/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Grastofil 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/ infūzijām pilnšļircē
filgrastim
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Grastofil 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 48 miljonus vienību (480 mikrogramus) filgrastīma
(960 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ledus etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts, 80. ūdens injekcijām. Sīkāku
informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām

1 pilnšļirce (0,5 ml)

5 pilnšļircēs (0,5 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Nesakratīt.
Subkutānai un intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Atšķaidītais Grastofil šķīdums injekcijām/infūzijām jāizlieto 24 stundu laikā, kad tas tiek uzglabāts
no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/877/003 1 pilnšļirce
EU/1/13/877/004 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Grastofil 48 MV/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Grastofil 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/ infūzijām pilnšļircē
filgrastim
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

Grastofil 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšlircē Filgrastim

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Grastofil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Grastofil lietošanas
3. Kā lietot Grastofil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Grastofil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Grastofil un kādam nolūkam to lieto

Grastofil satur aktīvo vielu filgrastīmu. Grastofil ir balto asins šūnu augšanas faktors (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) un pieder zāļu grupai, ko sauc par citokīniem. Augšanas faktori ir olbaltumvielas, kas organismā veidojas dabiskā ceļā, taču tos var arī izgatavot, izmantojot biotehnoloģiju, un lietot kā zāles. Grastofil darbojas, veicinot kaulu smadzenes ražot vairāk balto asins šūnu.

Vairāku iemeslu dēļ var samazināties balto asins šūnu skaits (neitropēnija), mazinot Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām. Filgrastīms stimulē kaulu smadzenes ātri ražot jaunas baltās šūnas.

Grastofil var lietot:

- balto asins šūnu skaita palielināšanai pēc ārstēšanas ar ķīmijterapiju, lai palīdzētu izsargāties no infekcijām;
- balto asins šūnu skaita palielināšanai pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, lai palīdzētu izsargāties no infekcijām;
- balto asins šūnu skaita palielināšanai, ja Jums ir smaga hroniska neitropēnija, lai palīdzētu izsargāties no infekcijām;
- pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai palīdzētu samazināt infekciju risku;
- pirms ķīmijterapijas ar lielām devām, lai liktu kaulu smadzenēm saražot vairāk cilmes šūnu, kuras var savākt un pēc ārstēšanas atgriezt Jums atpakaļ. Tās var paņemt no Jums vai no donora. Cilmes šūnas tad atgriezīsies kaulu smadzenēs un ražos asins šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms Grastofil lietošanas

Nelietojiet Grastofil šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret filgrastīmu vai kādu citu (6. punktā „Iepakojuma saturs un cita informācija” minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Grastofil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas informējiet ārstu, **ja Jums ir:**

- osteoporoze (kaulu slimība);
- sirpjveida šūnu anēmija, jo filgrastīms var izraisīt sirpjveida šūnu krīzi.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Grastofil laikā:

- rodas pēkšņas alerģijas pazīmes, piemēram, izsitumi, nieze vai nātrene uz ādas, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, elpas trūkums, sēkšana vai elpošanas traucējumi, jo tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (paaugstinātas jutības) pazīmes;
- rodas sejas vai potīšu tūska, asinis urīnā vai urīns brūnā krāsā, vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti (glomerulonefrīts);
- Jums ir sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē, sāpes kreisajā parībā vai kreisā pleca galā (tie var būt liesas palielināšanās (splenomegālijas) vai, iespējams, liesas plīsuma simptomi);
- ievērojat neparastu asiņošanu vai zilumus (tie var būt samazināta trombocītu skaita asinīs (trombocitopēnija) ar samazinātu asins recēšanas spēju simptomi); Jums rodas aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisuma simptomi, par tiem retos gadījumos ziņots vēža pacientiem un veseliem donoriem. Simptomi var būt drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

Atbildes reakcijas pret filgrastīmu zudums

Ja Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespējat saglabāt atbildes reakciju uz ārstēšanu ar filgrastīmu, ārsts izmeklēs cēloņus, ieskaitot to, vai nav attīstījušās antivielas, kas neitralizē filgrastīma aktivitāti.

Ārsts var vēlēties Jūs rūpīgāk novērot, skatīt lietošanas instrukcijas 4. punktu.

Ja esat pacients ar smagu hronisku neitropēniju, Jums var būt asins vēža (leikozes, mielodisplastiskā sindroma (MDS)) attīstības risks. Konsultējieties ar ārstu par asins vēža attīstības risku, un kādas pārbaudes ir jāveic. Ja Jums rodas vai varētu rasties asins vēzis, nelietojiet Grastofil, ja vien to nav ieteicis ārsts.

Ja esat cilmes šūnu donors, Jums ir jābūt vecumā no 16 līdz 60 gadiem.

Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot citas zāles, kas stimulē baltās asins šūnas

Grastofil pieder zāļu grupai, kas stimulē balto asins šūnu ražošanu. Jūsu veselības aprūpes speciālistam vienmēr precīzi jāreģistrē Jūsu lietotās zāles.

Citas zāles un Grastofil

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grastofil nav pārbaudīts grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Grastofil lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja:

- Jūs esat grūtniece vai barojat ar krūti;
- domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai
- plānojat grūtniecību.

Ja ārstēšanas ar Grastofil laikā Jums iestājas grūtniecība, lūdzu, informējiet ārstu.

Ja vien ārsts nav licis citādi, ja lietojat Grastofil, Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Grastofil maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ieteicams nogaidīt un pavērot, kā Jūs jūtaties pēc Grastofil lietošanas un pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

Grastofil satur sorbītu

Grastofil satur 50 mg sorbīta katrā ml.

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesamība, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkst lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Pirms saņemt šīs zāles, Jums jāpastāsta ārstam, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesamība vai Jūsu bērns vairs nevar lietot saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai citas nepatīkamas sajūtas, piemēram, vēdera pūšanos, kunga spazmas vai caureju.

Grastofil satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg)) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Grastofil pilnšļirce satur sausu dabīgo gumiju

Pilnšļirces adatas uzgalis satur sausu dabīgo gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģisku reakciju.

3. Kā lietot Grastofil

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Kā tiek ievadīts Grastofil un cik daudz man vajadzētu lietot?

Grastofil parasti ievada ikdienas injekcijas veidā audos tieši zem ādas (pazīstama kā subkutāna injekcija). To var ievadīt arī ik dienu lēnas injekcijas veidā vēnā (pazīstama kā intravenoza infūzija). Parastā deva mainās atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas. Ārsts pateiks, cik daudz Grastofil Jums jālieto.

Pacienti, kuriem pēc ķīmijterapijas ir transplantētas kaulu smadzenes
Pirmo Grastofil devu parasti saņemsiet vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Jūs vai cilvēki, kas par Jums rūpējas, var tikt apmācīti, kā veikt subkutānas injekcijas, lai Jūs varētu turpināt ārstēšanu mājās. Tomēr Jums nevajadzētu mēģināt to darīt, ja vien Jūsu veselības aprūpes sniedzējs vispirms nav Jūs pareizi apmācījis.

Cik ilgi man būs jālieto Grastofil?

Jums vajadzēs lietot Grastofil līdz balto asins šūnu normāla skaita sasniegšanai. Tiks veiktas regulāras asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu Jūsu organismā. Ārsts pateiks, cik ilgi Jums būs jālieto Grastofil.

Lietošana bērniem

Grastofil lieto, lai ārstētu bērnus, kuri saņem ķīmijterapiju vai kuriem ir izteikti samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnijas). Devas bērniem, kuri saņem ķīmijterapiju, ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Norādījumi par Grastofil patstāvīgu injicēšanu sev

Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Grastofil.

Svarīgi! Nemēģiniet patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien ārsts vai medmāsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt.

Grastofil ievada audos tieši zem ādas. To sauc par subkutānu injekciju.

Nepieciešamie piederumi

Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:

- jauna pilnšļirce ar Grastofil un
- spirtu vai līdzīgu līdzekli saturošas salvetes.

Kas man jādara pirms subkutānas Grastofil injekcijas?

1. Izņemiet šļirci no ledusskapja. Atstājiet šļirci istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 25 °C) apmēram 30 minūtes vai dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. Tas padarīs injekciju patīkamāku. Nesildiet Grastofil jebkādā citā veidā (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai zem karsta ūdens).
2. Nekratiet pilnšļirci.
3. Nenoņemiet vāciņu no adatas, pirms neesat gatavs veikt injekciju.
4. Rūpīgi nomazgājiet rokas.
5. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu, tīru virsmu un nolieciet uz tās visus nepieciešamos piederumus.

Kā man sagatavot Grastofil injekciju?

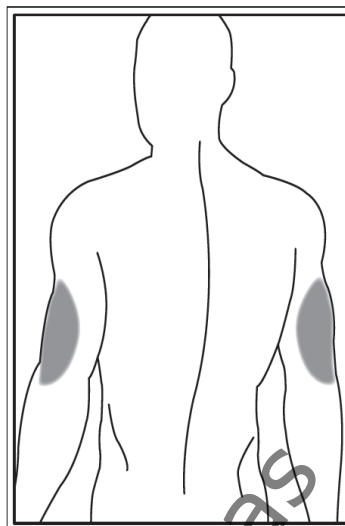
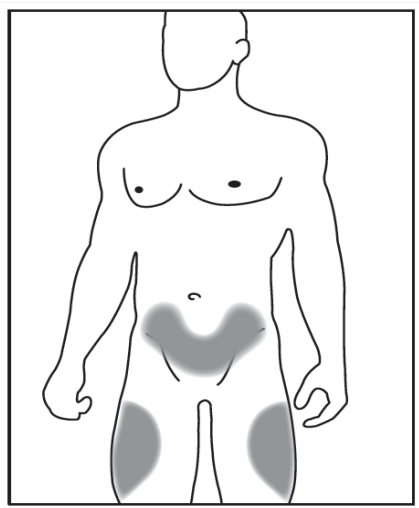
Pirms Grastofil injicēšanas Jums jārikojas šādi:

1. Lai nesaliektu adatu, uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu, negriežot to.
2. Nepieskarieties adatai un nespiediet virzuli.
3. Jūs varat ievērot pilnšļircē mazu gaisa burbuli. Jums nav nepieciešams šo burbuli izvadīt pirms injicēšanas. Šķīduma injicēšana ar gaisa burbuli nav bīstama.
4. Grastofil šļircei uz korpusa ir skala. Turiet šļirci ar adatu uz augšu. Spiediet virzuli lēnām augšup līdz ciparam (ml), kas atbilst Grastofil devai, kuru izrakstījis ārsts.
5. Tagad Jūs varat lietot pilnšļirci.

Kur man sev injicēt zāles?

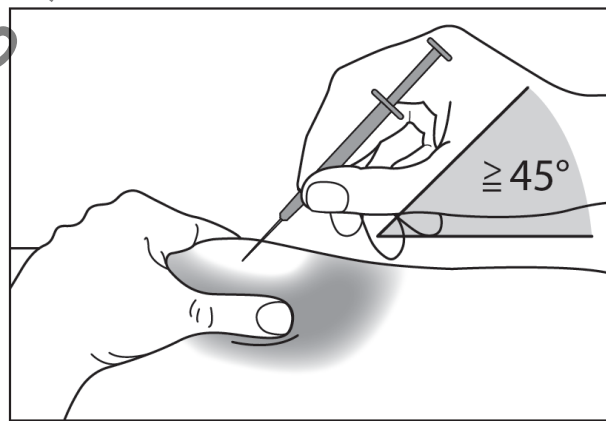
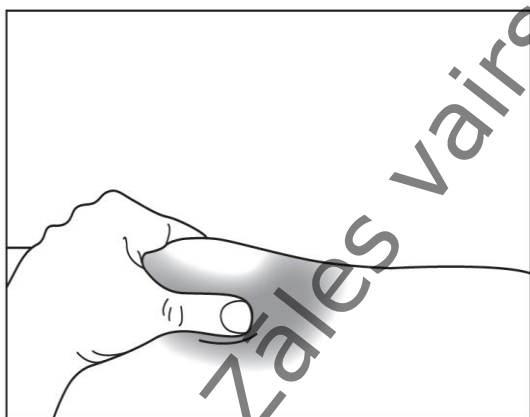
Piemērotākās vietas injicēšanai ir augšstilbu augšpuse un vēders. Ja Jums injicē kāds cits, injekciju var arī izdarīt augšdelma mugurpusē.

Jūs varat mainīt injekcijas vietu, ja pamanāt apsārtumu vai iekaisumu.



Kā man sev injicēt zāles?

1. Dezinficējiet ādu ar spirtā samitrinātu salveti un satveriet to (nesaspiežot) starp rādītājpirkstu un īkšķi.
2. Ievadiet adatu ādā pilnībā, kā parādījis ārsts vai medmāsa.
3. Nedaudz pavelciet virzuli, lai pārliecinātos, ka nav pārdurts asinsvads. Ja šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ievadiet citā vietā.
4. Lēni un vienmērīgi nospiediet virzuli, vienlaikus turot ādu satvertu, līdz šļirce ir tukša.
5. Izņemiet adatu un atlaidiet ādu. Nolieciet uzgali atpakaļ uz izmantotajām adatām, jo Jūs varat nejauši sev iedurt.
6. Ja pamanāt asins pilienu, saudzīgi nosusiniet ar vates tamponu vai salveti. Neberzējiet injekcijas vietu. Nepieciešamības gadījumā injekcijas vietu var nosegt ar pārsēju.
7. Katru šļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai. Nelietojiet šļircē palikušo Grastofil.



Iegaumējiet: ja Jums rodas jebkādas problēmas, droši lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medmāsai.

Ja esat lietojis Grastofil vairāk nekā noteikts

Nepalieliniet ārsta nozīmēto devu. Ja Jums šķiet, ka esat injicējis vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Grastofil

Ja Jūs aizmirsāt veikt injekciju vai injicējāt par maz, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, medmāsal vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam ārstēšanas laikā, ja:

- Jums rodas alerģiska reakcija, tajā skaitā vājums, pazemināts asinsspiediens, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums (anafilakse), izsitumi uz ādas, niezoši izsitumi (nātrene), sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioneirotiskā tūska) vai elpas trūkums (aizdusa);
- Jums ir klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana (aizdusa), jo tā var būt akūta respiratorā distresa sindroma pazīme (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*);
- Jums rodas nieru bojājums (glomerulonefrīts). Pacientiem, kuri saņēma filgrastīmu, ir novērots nieru bojājums. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas sejas vai potīšu tūska, asinis urīnā vai urīns brūnā krāsā, vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti;
- gadījumā, Jums ir viena vai vairākas no minētajām nevēlamajām blakusparādībām:
 - tūskas, kas varētu būt saistītas ar retāku ūdens izdalīšanu, apgrūtināta elpošana, palielināts vēdera apkārtmērs un smaguma sajūta vēderā, nogurums, nekavējoties konsultējieties ar ārstu! Šie simptomi parasti progresē ātri.Tie varētu būt stāvokļa simptomi, ko sauc par „kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu”, kura rezultātā asinis caur mazajiem asinsvadiem nokļūst audos un ir nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība.
- gadījumā, Jums ir vairāki no minētajiem no simptomiem:
 - drudzis vai drebuļi, vai salšanas sajūta, paātrināta sirdsdarbība, apjukums vai dezorientācija, elpas trūkums, ļoti stipras sāpes vai diskomforta sajūta, mitra vai sviedraina āda.Tie varētu būt stāvokļa, ko sauc par „sepsi” (sauktu arī par „asins saindēšanos”) simptomi, kas ir smaga infekcija ar visa ķermeņa iekaisuma reakciju, kas var būt bīstama dzīvībai un ir nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.
- Jums ir sāpes kreisajā pusē vēdera augšdaļā (vēderā), sāpes kreisajā parībā vai pleca galā, jo tas var būt saistīts ar izmaiņām liesā (Jūsu liesas palielināšanās (splenomegālija) vai liesas plīsums).
- Jums ārstē smagu hronisku neitropēniju, un Jums ir asinis urīnā (hematūrija). Ja Jums rodas šī blakusparādība vai urīnā konstatē olbaltumvielas (proteinūrija), ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu urīnu;

Bieži sastopama Grastofil blakusparādība ir sāpes muskuļos vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), kuras iespējams atvieglot ar standarta pretsāpju zālēm (analģētiskajiem līdzekļiem). Pacientiem pēc cilmes šūnu vai kaulu smadzeņu transplantācijas var rasties transplantāta treme (*Graft versus host disease, GvHD*) – tā ir donora šūnu reakcija pret transplantāta saņēmēju; pazīmes un simptomi ietver izsitumus uz delnām vai pēdām un čūliņu veidošanos mutes dobumā, zarnu traktā, aknās, uz ādas, acīs, plaušās, makstī un locītavās.

Veseliem cilmes šūnu donoriem novērotā blakusparādība ir leukocītu skaita palielināšanās (leikocitoze) un trombocītu skaita samazināšanās, kas samazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija). Ārsts kontrolēs šīs parādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts trombocītu skaits, kas samazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- galvassāpes;
- caureja;
- vemšana;
- slikta dūša;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki (alopēcija);

- nogurums (nespēks);
- gremošanas trakta gļotādas sāpīgums un pietūkums no mutes dobuma līdz anālajai atverei (gļotādas iekaisums);
- drudzis (pireksija).

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- samazināta jutīguma sajūta, īpaši ādā (hipoestēzija);
- tirpšana vai nejutīgums plaukstās vai pēdās (parestēzija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- asiņu atklepošana;
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālas sāpes);
- deguna asiņošana;
- aizcietējums;
- sāpes mutē;
- aknu palielināšanās (hepatomegālija);
- izsitumi;
- ādas apsārtums (eritēma);
- muskuļu spazmas;
- sāpes urinācijas laikā (dizūrija);
- sāpes krūtīs;
- sāpes;
- vispārējs vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- plauktu un pēdu tūska (perifera tūska);
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- asins bioķīmisko rādītāju izmaiņas;
- ar asins pārliešanu saistīta reakcija.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- leikocītu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšana (transplantāta treme);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru (hiperurikēmija) (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs);
- aknu bojājums, ko izraisa sīko vēnu nosprostošanās aknās (vēnu oklūzijas slimība);
- plaušu darbības traucējumi, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu (elpošanas mazspēja);
- plaušu tūska un/vai šķidrums plaušās (pulmonāla edēma);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- izmainīta plaušu rentgenoloģiskā atradne (infiltrācija plaušās);
- asiņošana no plaušām (plaušu hemorāģija);
- skābekļa daudzuma samazināšanās plaušās (hipoksija);
- piepacelti ādas izsitumi (makulopapulozī izsitumi);
- slimība, kas izraisa kaulu blīvuma samazināšanos, padarot tos vājākus un trauslākus un paaugstinot lūzumu risku (osteoporoze);
- reakcija injekcijas vietā.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- stipras kaulu, krūšu, zarnu vai locītavu sāpes (sirpjveida šūnu anēmija ar krīzi);
- pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija);
- podagrai līdzīgas sāpes un pietūkums locītavās (pseudopodagra);
- šķidruma regulācijas izmaiņas organismā, kas var izraisīt tūsku (šķidruma tilpuma traucējumi);
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);
- tumši sarkanas, paceltas, sāpīgas čūlas uz ekstremitātēm un reizēm uz sejas un kakla, kopā ar drudzi (Svīta sindroms);
- reimatoīdā artrīta pasliktināšanās;
- neparastas izmaiņas urīnā;
- samazināts kaulu blīvums;
- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; skatīt 2. punktu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Grastofil

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz pilnšļirces pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Grastofil var izņemt no ledusskapja vienu reizi uz laiku līdz 15 dienām un uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C), ņemot vērā uz kastītes un pilnšļirces norādīto derīguma termiņu. Pēc vienreizējas Grastofil uzglabāšanas istabas temperatūrā, to nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī. Grastofil šļirces, kas atradušās ārpus ledusskapja vairāk nekā 15 dienas, nedrīkst lietot, bet tās ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Nelietot Grastofil, ja pamanāt duļķojumu, daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Grastofil satur

- Aktīvā viela ir filgrastīms. Katrs ml šķīduma satur 60 miljonus vienību (MV) (atbilst 600 mikrogramiem [µg]) filgrastīma. Katra pilnšļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 30 MV (300 mikrogramus) filgrastīma.
- Citas sastāvdaļas ir: ledus etiķskābe, nātrijs hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms Grastofil lietošanas”.

Grastofil ārējais izskats un iepakojums

Grastofil ir dzidrs bezkrāsains šķīdums injekcijām vai infūzijām. Tas tiek piegādāts pilnšļircē ar pievienotu injekcijas adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir atzīmētas 1/40 iedaļas no 0,1 līdz 1 ml. Katrā pilnšļircē ir 0,5 ml šķīduma.

Grastofil ir pieejams iepakojumos, kas satur 1 vai 5 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Lai uzlabotu bioloģiskās izcelsmes zāļu izsekojamību, lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs ir skaidri jāreģistrē.

Ja nepieciešams, Grastofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam ir mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot tikai dzidrus šķīdumus bez redzamām daļiņām.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml.

Piemērs: ja galīgais injekcijas tilpums ir 20 ml un kopējā filgrastīma deva tajā ir mazāka par 30 MV (300 µg), šķīdumam jāpievieno 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka seruma albumīna šķīdums.

Ja atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, Grastofil ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

Grastofil 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām Filgrastim

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai medmāsai. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Grastofil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Grastofil lietošanas
3. Kā lietot Grastofil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Grastofil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Grastofil un kādam nolūkam to lieto

Grastofil satur aktīvo vielu filgrastīmu. Grastofil ir balto asins šūnu augšanas faktors (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) un pieder zāļu grupai, ko sauc par citokīniem. Augšanas faktori ir olbaltumvielas, kas organismā veidojas dabiskā ceļā, taču tos var arī izgatavot, izmantojot biotehnoloģiju, un lietot kā zāles. Grastofil darbojas, stimulējot kaulu smadzenes ražot vairāk balto asins šūnu.

Vairāku iemeslu dēļ var samazināties balto asins šūnu skaits (neitropēnija), mazinot Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām. Filgrastīms stimulē kaulu smadzenes ātri ražot jaunas baltās šūnas.

Grastofil var lietot:

- balto asins šūnu skaita palielināšanai pēc ārstēšanas ar ķīmijterapiju, lai palīdzētu izsargāties no infekcijām;
- balto asins šūnu skaita palielināšanai pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, lai palīdzētu izsargāties no infekcijām;
- balto asins šūnu skaita palielināšanai, ja Jums ir smagas hroniskas neitropēnijas, lai palīdzētu izsargāties no infekcijām;
- pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai palīdzētu samazināt infekciju risku;
- pirms ķīmijterapijas ar lielām devām, lai liktu kaulu smadzenēm saražot vairāk cilmes šūnu, kuras var savākt un pēc ārstēšanas atgriezt Jums atpakaļ. Tās var paņemt no Jums vai no donora. Cilmes šūnas tad atgriezīsies kaulu smadzenēs un ražos asins šūnas.

2. Kas jums jāzina pirms Grastofil lietošanas

Nelietojiet Grastofil šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret filgrastīmu vai kādu citu (6. punktā „Iepakojuma saturs un cita

informācija” minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Grastofil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas informējiet ārstu, **ja Jums ir:**

- osteoporoze (kaulu slimība);
- sirpjveida šūnu anēmija, jo filgrastīms var izraisīt sirpjveida šūnu krīzi.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Grastofil laikā:

- rodas pēkšņas alerģijas pazīmes, piemēram, izsitumi, nieze vai nātrene uz ādas, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, elpas trūkums, sēkšana vai elpošanas traucējumi, jo tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (paaugstinātas jutības) pazīmes ;
- rodas sejas vai potīšu tūska, asinis urīnā vai urīns brūnā krāsā vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti (glomerulonefrīts);
- Jums ir sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē, sāpes kreisajā parībā vai kreisā pleca galā (tie var būt liesas palielināšanās (splenomegālijas) vai, iespējams, liesas plīsuma simptomi);
- ievērojat neparastu asiņošanu vai zilumus (tie var būt simptomi samazinātam trombocītu skaitam asinīs (trombocitopēnija), ar samazinātu asins recēšanas spēju simptomi); Jums rodas aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisuma simptomi, par tiem retos gadījumos ziņots vēža pacientiem un veseliem donoriem. Simptomi var būt drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

Atbildes reakcijas pret filgrastīmu zudums

Ja Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespējat saglabāt atbildes reakciju uz ārstēšanu ar filgrastīmu, ārsts izmeklēs cēloņus, ieskaitot to, vai nav attīstījušās antivielas, kas neitralizē filgrastīma aktivitāti.

Arsts var vēlēt Jūs rūpīgāk novērot, skatīt lietošanas instrukcijas 4. punktu.

Ja esat pacients ar smagu hronisku neitropēniju, Jums var būt asins vēža (leikozes, mielodisplastiskā sindroma (MDS)) attīstības risks. Konsultējieties ar ārstu par asins vēzi attīstības risku, un kādas pārbaudes ir jāveic. Ja Jums rodas vai varētu rasties asins vēzis, nelietojiet Grastofil, ja vien to nav ieteicis ārsts.

Ja esat cilmes šūnu donors, Jums ir jābūt vecumā no 16 līdz 60 gadiem.

Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot citas zāles, kas stimulē baltās asins šūnas

Grastofil pieder zāļu grupai, kas stimulē balto asins šūnu ražošanu. Jūsu veselības aprūpes speciālistam vienmēr precīzi jāreģistrē Jūsu lietotās zāles.

Citas zāles un Grastofil

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grastofil nav pārbaudīts grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Accofil lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja

- Jūs esat grūtniece vai barojat ar krūti;
- domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai
- plānojat grūtniecību.

Ja ārstēšanas ar Grastofil laikā Jums iestājas grūtniecība, lūdzu, informējiet ārstu.

Ja vien ārsts nav licis citādāk, ja lietojat Grastofil, Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Grastofil maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ieteicams nogaidīt un pavērot, kā Jūs jūtaties pēc Grastofil lietošanas un pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

Grastofil satur sorbītu

Grastofil satur 50 mg sorbīta katrā ml.

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesamība, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkst lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Pirms saņemt šīs zāles, Jums jāpastāsta ārstam, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesamība vai Jūsu bērns vairs nevar lietot saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai citas nepatīkamas sajūtas, piemēram vēdera pūšanos, kuņģa spazmas vai caureju.

Grastofil satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Grastofil pilnšļirce satur sausu dabīgo gumiju

Pilnšļirces adatas uzgalis satur sausu dabīgo gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģisku reakciju.

3. Kā lietot Grastofil

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Kā tiek ievadīts Grastofil un cik daudz man vajadzētu lietot?

Grastofil parasti ievada ikdienas injekcijas veidā audos tieši zem ādas (pazīstama kā subkutāna injekcija). To var ievadīt arī ikdienu lēnas injekcijas veidā vēnā (pazīstama kā intravenoza infūzija). Parastā deva mainās atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas. Ārsts pateiks, cik daudz Grastofil Jums jālieto.

Pacienti, kuriem pēc ķīmijterapijas ir transplantētas kaulu smadzenes

Pirmo Grastofil devu parasti saņemsiet vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Jūs vai cilvēki, kas par Jums rūpējas, var tikt apmācīti, kā veikt subkutānas injekcijas, lai Jūs varētu turpināt ārstēšanu mājās. Tomēr Jums nevajadzētu mēģināt to darīt, ja vien Jūsu veselības aprūpes sniedzējs vispirms nav Jūs pareizi apmācījis.

Cik ilgi man būs jālieto Grastofil?

Jums vajadzēs lietot Grastofil līdz balto asins šūnu normāla skaita sasniegšanai. Tiks veiktas regulāras asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu Jūsu organismā. Ārsts pateiks, cik ilgi Jums būs jālieto Grastofil.

Lietošana bērniem

Grastofil lieto, lai ārstētu bērnus, kuri saņem ķīmijterapiju vai kuriem ir izteikti samazināts balto asins šūnu skaita (neitropēnijas). Devas bērniem, kuri saņem ķīmijterapiju, ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Norādījumi par Grastofil patstāvīgu injicēšanu sev

Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Grastofil.

Svarīgi!: Nemēģiniet patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien ārsts vai medmāsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt.

Grastofil ievada audos tieši zem ādas. To sauc par subkutānu injekciju.

Nepieciešamie piederumi

Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:

- jauna pilnšļirce ar Grastofil un
- spirtu vai līdzīgu līdzekli saturošas salvetes.

Kas man jādara pirms subkutānas Grastofil injekcijas?

1. Izņemiet šļirci no ledusskapja. Atstājiet šļirci istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 25 °C) apmēram 30 minūtes vai dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. Tas padarīs injekciju patīkamāku. Nesildiet Grastofil jebkādā citā veidā (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai zem karsta ūdens).
2. Nekratiet pilnšļirci.
3. Nenoņemiet vāciņu no adatas, pirms neesat gatavs veikt injekciju.
4. Rūpīgi nomazgājiet rokas.
5. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu, tīru virsmu un nolieciet uz tās visus nepieciešamos piederumus.

Kā man sagatavot Grastofil injekciju?

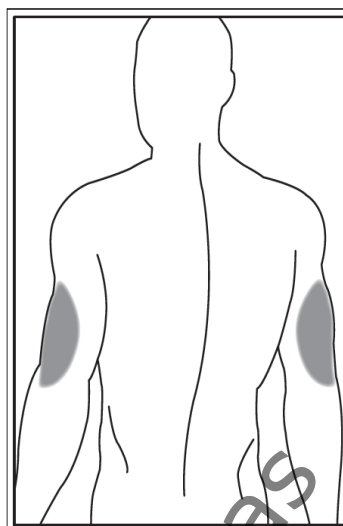
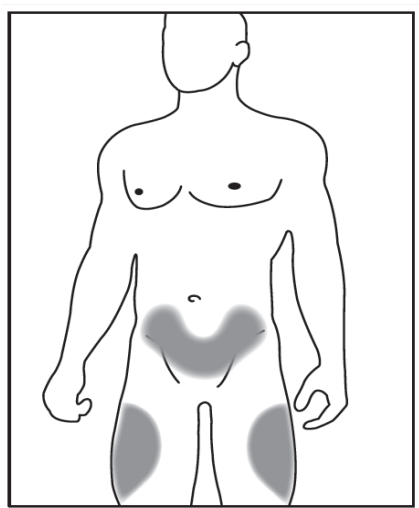
Pirms Grastofil injicēšanas Jums jārikojas šādi:

1. Lai nesālietu adatu, uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu, negriežot to.
2. Nepieskarieties adatai un nespiediet virzuli.
3. Jūs varat ievērot pilnšļircē mazu gaisa burbuli. Jums nav nepieciešams šo burbuli izvadīt pirms injicēšanas. Šķiduma injicēšana ar gaisa burbuli nav bīstama.
4. Grastofil šļircei uz korpusa ir skala. Turiet šļirci ar adatu uz augšu. Spiediet virzuli lēnām augšup līdz ciparam (ml), kas atbilst Grastofil devai, kuru izrakstījis ārsts.
5. Tagad Jūs varat lietot pilnšļirci.

Kur man sev injicēt zāles?

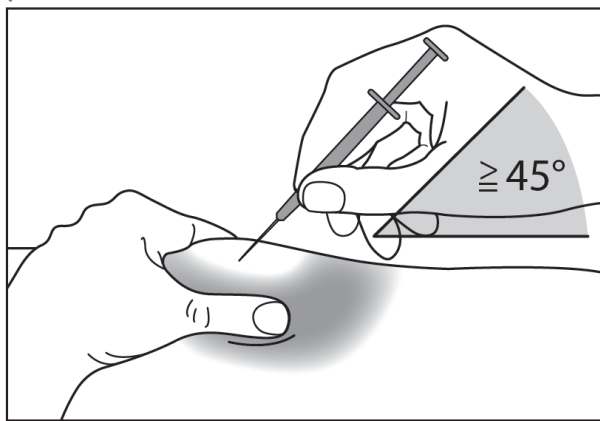
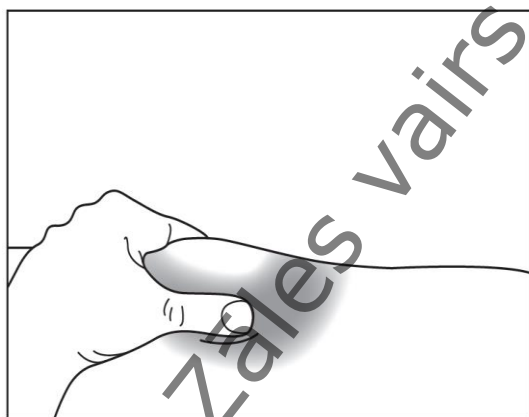
Piemērotākās vietas injicēšanai ir augšstilbu augšpuse un vēders. Ja Jums injicē kāds cits, injekciju var arī izdarīt augšdelma mugurpusē.

Jūs varat mainīt injekcijas vietu, ja pamanāt apsārtumu vai iekaisumu.



Kā man sev injicēt zāles?

1. Dezinficējiet ādu ar spirtā samitrinātu salveti un satveriet to (nesaspiežot) starp rādītājpirkstu un īkšķi.
2. Ievadiet adatu ādā pilnībā, kā parādījis ārsts vai medmāsa.
3. Nedaudz pavelciet virzuli, lai pārlicinātos, ka nav pārdurts asinsvads. Ja šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ievadiet citā vietā.
4. Lēni un vienmērīgi nospiediet virzuli, vienlaikus turot ādu satvertu, līdz šļirce ir tukša.
5. Izņemiet adatu un atlaidiet ādu. Nolieciet uzgali atpakaļ uz izmantotajām adatām, jo Jūs varat nejauši sev iedurt.
6. Ja pamanāt asins pilienu, saudzīgi nosusiniet ar vates tamponu vai salveti. Neberzējiet injekcijas vietu. Nepieciešamības gadījumā injekcijas vietu var nosegt ar pārsēju.
7. Katru šļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai. Nelietojiet šļircē palikušo Grastofil.



Iegaumējiet: ja Jums rodas jebkādas problēmas, droši lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medmāsai.

Ja esat lietojis Grastofil vairāk nekā noteikts

Nepalieliniet ārsta nozīmēto devu. Ja Jums šķiet, ka esat injicējis vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Grastofil

Ja Jūs aizmirsāt veikt injekciju vai injicējāt par maz, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam ārstēšanas laikā, ja:

- Jums rodas alerģiska reakcija, tajā skaitā vājums, pazemināts asinsspiediens, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums (anafilakse), izsitumi uz ādas, niezoši izsitumi (nātrene), sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioneirotiskā tūska) vai elpas trūkums (aizdusa);
- Jums ir klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana (aizdusa), jo tā var būt akūta respiratorā distresa sindroma pazīme (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*);
- Jums rodas nieru bojājums (glomerulonefrīts). Pacientiem, kuri saņēma filgrastīmu, ir novērots nieru bojājums. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas sejas vai potīšu tūska, asinis urīnā vai urīns brūnā krāsā vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti;
- gadījumā Jums ir viena vai vairākas no minētajām nevēlamajām blakusparādībām:
 - tūskas, kas varētu būt saistītas ar retāku ūdens izdalīšanu, apgrūtināta elpošana, palielināts vēdera apkārtmērs un smaguma sajūta vēderā, nogurums, nekavējoties konsultējieties ar ārstu! Šie simptomi parasti progresē ātri. Tie varētu būt stāvokļa simptomi, ko sauc par „kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu”, kura rezultātā asinis caur mazajiem asinsvadiem nokļūst audos un ir nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība.
- gadījumā Jums ir vairāki no minētajiem no simptomiem:
 - drudzis vai drebuļi, vai salšanas sajūta, paātrināta sirdsdarbība, apjukums vai dezorientācija, elpas trūkums, ļoti stipras sāpes vai diskomforta sajūta, mitra vai sviedraina āda. Tie varētu būt stāvokļa, ko sauc par „sepsi” (sauktu arī par „asins saindēšanos”) simptomi, kas ir smaga infekcija ar visa ķermeņa iekaisuma reakciju, kas var būt bīstama dzīvībai un ir nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.
- Jums ir sāpes kreisajā pusē vēdera augšdaļā (vēderā), sāpes kreisajā paribē vai pleca galā, jo tas var būt saistīts ar izmaiņām liesā (Jūsu liesas palielināšanās (splenomegālija) vai liesas plīsums).
- Jums ārstē smagu hronisku neitropēniju, un Jums ir asinis urīnā (hematūrija). Ja Jums rodas šī blakusparādība vai urīnā konstatē olbaltumvielas (proteinūrija), ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu urīnu;

Bieži sastopama Grastofil blakusparādība ir sāpes muskuļos vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), kuras iespējams atvieglot ar standarta pretsāpju zālēm (analģētiskajiem līdzekļiem). Pacientiem pēc cilmes šūnu vai kaulu smadzeņu transplantācijas var rasties transplantāta treme (*Graft versus host disease, GvHD*) - tā ir donora šūnu reakcija pret transplantāta saņēmēju; pazīmes un simptomi ietver izsitumus uz delnām vai pēdām un čūliņu veidošanos mutes dobumā, zarnu traktā, aknās, uz ādas, plaušās, makstī un locītavās.

Veseliem cilmes šūnu donoriem novērotā blakusparādība ir leukocītu skaita palielināšanās (leikocitoze) un trombocītu skaita samazināšanās, mazinot asins recēšanas spēju (trombocitopēnija). Ārsts kontrolēs šīs parādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts trombocītu skaits, kas samazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- galvassāpes;
- caureja;
- vemšana;
- slikta dūša;

- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki (alopēcija);
- nogurums (nespēks);
- gremošanas trakta gļotādas sāpīgums un pietūkums no mutes dobuma līdz anālajai atverei (gļotādas iekaisums);
- drudzis (pireksija).

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- samazināta jutīguma sajūta, īpaši ādā (hipoestēzija);
- tirpšana vai nejutīgums plaukstās vai pēdās (parestēzija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- asiņu atklepošana;
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālas sāpes);
- deguna asiņošana;
- aizcietējums;
- sāpes mutē;
- aknu palielināšanās (hepatomegālija);
- izsitumi;
- ādas apsārtums (eritēma);
- muskuļu spazmas;
- sāpes urinācijas laikā (dizūrija);
- sāpes krūtīs;
- sāpes;
- vispārējs vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- plaukstu un pēdu tūska (perifēra tūska);
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- asins bioķīmisko rādītāju izmaiņas;
- ar asins pārliešanu saistīta reakcija.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- leukocītu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšana (transplantāta treme);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru (hiperurikēmija) (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs);
- aknu bojājums, ko izraisa sīko vēnu nosprostošanās aknās (vēnu oklūzijas slimība);
- plaušu darbības traucējumi, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu (elpošanas mazspēja);
- plaušu tūska un/vai šķidrums plaušās (pulmonāla edēma);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- izmainīta plaušu rentgenoloģiskā atradne (infiltrācija plaušās);
- asiņošana no plaušām (plaušu hemorāģija);
- skābekļa daudzuma samazināšanās plaušās (hipoksija);
- piepaccelti ādas izsitumi (makulopapulozi izsitumi);
- slimība, kas izraisa kaulu blīvuma samazināšanos, padarot tos vājākus un trauslākus un paaugstinot lūzumu risku (osteoporoze);
- reakcija injekcijas vietā.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- stipras kaulu, krūšu, zarnu vai locītavu sāpes (sirpjveida šūnu anēmija ar krīzi);
- pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija);
- podagrai līdzīgas sāpes un pietūkums locītavās (pseudopodagra);
- šķidruma regulācijas izmaiņas organismā, kas var izraisīt tūsku (šķidruma tilpuma traucējumi);
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);
- tumši sarkanas, paceltas, sāpīgas čūlas uz ekstremitātēm un reizēm uz sejas un kakla, kopā ar drudzi (Svīta sindroms);
- reimatoīdā artrīta pasliktināšanās;
- neapastas izmaiņas urīnā;
- samazināts kaulu blīvums;
- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; skatīt 2. punktu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. KĀ UZGLABĀT GRASTOFIL

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz pilnšļirces pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Grastofil var izņemt no ledusskapja vienu reizi uz laiku līdz 15 dienām un uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C), ņemot vērā uz kastītes un pilnšļirces norādīto derīguma termiņu. Pēc vienreizējas Grastofil uzglabāšanas istabas temperatūrā, to nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī. Grastofil šļirces, kas atradušās ārpus ledusskapja vairāk nekā 15 dienas, nedrīkst lietot, bet tās ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Nelietojiet Grastofil, ja pamanāt duļķojumu, daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko Grastofil satur

- Aktīvā viela ir filgrastīms. Katrs ml šķīduma satur 90 miljonus vienību (MV) (atbilst 900 mikrogramiem [µg]) filgrastīma. Katra pilnšļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 48 MV (480 mikrogramus) filgrastīma.
- Citas sastāvdaļas ir: ledus etiķskābe, nātrijs hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms Grastofil lietošanas”.

Grastofil ārējais izskats un iepakojums

Grastofil ir dzidrs bezkrāsains šķīdums injekcijām vai infūzijām. Tas tiek piegādāts pilnšļircē ar pievienotu injekcijas adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir atzīmētas 1/40 iedaļas no 0,1 līdz 1ml Katrā pilnšļircē ir 0,5 ml šķīduma.

Grastofil ir pieejams iepakojumos, kas satur 1 vai 5 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Lai uzlabotu bioloģiskās izcelsmes zāļu izsekojamību, lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs ir skaidri jāreģistrē.

Ja nepieciešams, Grastofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot tikai dzidrus šķīdumus bez redzamām

daļiņām.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml.

Piemērs: ja galīgais injekcijas tilpums ir 20 ml un kopējā filgrastīma deva tajā ir mazāka par 30 MV (300 µg), šķīdumam jāpievieno 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka seruma albumīna šķīdums.

Ja atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, Grastofil ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Zāles vairs nav reģistrētas