

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grastofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek (mln j.)/(300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5ml (0,6 mg/ml) roztworu do wstrzykiwań / infuzji.

Filgrastym jest rekombinowanym metionylowanym ludzkim czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów wytwarzanym przez *Escherichia coli* (BL21) techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Grastofil jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Grastofil są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Grastofil jest wskazany do stosowania w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U dzieci lub dorosłych pacjentów z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie produktu leczniczego Grastofil jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów i zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Grastofil jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Grastofil należy stosować wyłącznie we współpracy ze

specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Grastofil wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszą dawkę produktu leczniczego Grastofil należy podawać po upływie co najmniej 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podawaną podskórnie dawkę wynoszącą 230 mikrogramów/m² pc./dobę (4 do 8,4 mikrogramów/kg mc./dobę).

Grastofil należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofili oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii cytotoksycznej.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1 do 2 dni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Grastofil występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofili. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania produktu leczniczego Grastofil przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofili do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia produktem leczniczym Grastofil przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofili nie jest zalecane.

Sposób podawania

Grastofil można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub codziennie w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu roztworem glukozy 5% (patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylne może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Grastofil wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszą dawkę produktu leczniczego Grastofil należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej i co najmniej 24 godziny po wstrzyknięciu lub infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru neutrofili dobową dawkę produktu leczniczego Grastofil należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofili według następującego schematu:

Bezwzględna liczba neutrofili (ANC)	Dostosowanie dawki produktu leczniczego Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć do 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę)
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 ⁹ /l przez następne 3 kolejne dni	Przerwać podawanie produktu leczniczego Grastofil

Jeśli ANC zmniejszy się do $< 1,0 \times 10^9/l$ w okresie leczenia, dawkę produktu leczniczego Grastofil należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami
ANC = bezwzględna liczba neutrofili

Sposób podawania

Grastofil można podawać w 30-minutowym lub 24-godzinym wstrzyknięciu lub infuzji dożylniej, albo w ciągłej 24-godzinnej wstrzyknięciu lub infuzji podskórnej. Grastofil należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy 5% (patrz punkt 6.6).

W celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC) u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznym komórek PBPC

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Grastofil w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferazy: jeden lub dwa zabiegi leukaferazy w 5. i 6. dniu, są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie produktu leczniczego Grastofil należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka produktu leczniczego Grastofil w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę), począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofili oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferazę należy przeprowadzić w okresie, gdy ANC zwiększa się z $< 0,5 \times 10^9/l$ do $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

Sposób podawania

Grastofil w celu mobilizacji PBPC w monoterapii

Grastofil można podawać w ciągłej 24-godzinnej infuzji podskórnej lub wstrzyknięciu podskórnym. W celu podania wstrzyknięcia lub infuzji produktu leczniczego Grastofil należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy 5% (patrz punkt 6.6).

Grastofil w celu mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej

Grastofil należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC

Dawkowanie

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców Grastofil należy podawać w dawce 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę) przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę należy rozpocząć w 5. dniu i kontynuować do 6. dnia, jeśli jest to konieczne, tak aby możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy.

Sposób podawania

Grastofil należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (ang. *severe chronic neutropenia*, SCN)

Dawkowanie

Neutropenia wrodzona: zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j./kg mc./dobę (12 mikrogramów/kg mc./dobę) jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna: zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę) jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki: Grastofil należy podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, aż liczba neutrofili zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż $1,5 \times 10^9/l$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofili konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie tak, aby średnia liczba neutrofili utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki.

W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawek $\leq 2,4$ mln j./kg mc./dobę (24 mikrogramy/kg mc./dobę). Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego podawania produktu leczniczego Grastofil w dawkach większych niż 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 mikrogramy/kg mc./dobę) u pacjentów z SCN.

Sposób podawania

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: Grastofil należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Dawkowanie

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Grastofil to 0,1 mln j./kg mc./dobę (1 mikrogram/kg mc./dobę) może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j./kg mc./dobę (4 mikrogramy/kg mc./dobę), gdy liczba neutrofili osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). W badaniach klinicznych u > 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów (< 10%) w celu odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę).

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j./dobę (300 mikrogramów/dobę). Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki w zależności od bezwzględnej liczby neutrofili w celu utrzymania liczby neutrofili na poziomie $> 2,0 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j./dobę (300 mikrogramów/dobę) przez 1-7 dni w tygodniu w celu utrzymania wartości $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, przy medianie częstotliwości podawania leku wynoszącej 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ może być konieczne długotrwałe podawanie leku.

Sposób podawania

Odwrócenie neutropenii lub utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili: Grastofil należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy pacjentów i dlatego nie można podać specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u pacjentów z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z SCN i nowotworem złośliwym

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów biorących udział w badaniu SCN, było w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, której większość stanowili pacjenci z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono żadnych różnic w profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży leczonych z powodu SCN.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych, dzieci i młodzieży otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w poszczególnych wskazaniach

Nadwrażliwość

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, występujące po rozpoczęciu lub wznowieniu leczenia. U pacjentów z istotną klinicznie nadwrażliwością należy definitywnie zakończyć stosowanie filgrastymu. Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na filgrastym lub pegfilgrastym w wywiadzie.

Działania niepożądane dotyczące płuc

Po podawaniu G-CSF zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza chorób płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedawnej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS). Należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Kłębuszkowe zapalenie nerek

U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym zgłaszano przypadki kłębuszkowego zapalenia nerek, które zwykle ustępowało po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu stosowania filgrastymu i pegfilgrastymu. Zaleca się monitorowanie wyników badań moczu.

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych

Po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów obserwowano występowanie zespołu nieszczelności naczyń włosowatych, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnionego leczenia i który charakteryzuje się hipoalbuminemią, obrzękiem i hemokoncentracją (zwiększeniem liczby erytrocytów). Pacjenci, u których wystąpiły objawy zespołu nieszczelności naczyń włosowatych, powinni być poddani uważnej obserwacji i standardowemu leczeniu objawowemu, które może się wiązać również z koniecznością intensywnej terapii (patrz punkt 4.8).

Powiększenie śledziony i pęknięcie śledziony

Po podaniu filgrastymu u pacjentów i dawców obserwowano na ogół przebiegające bezobjawowo powiększenie śledziony i przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony kończyły się zgonem. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia. U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii.

Wzrost komórek nowotworowych

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może pobudzać wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działania obserwuje się *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Zespół mielodysplastyczny lub przewlekła białaczka szpikowa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową. Filgrastym nie jest wskazany do stosowania w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na odróżnienie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ostra białaczka szpikowa

Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną AML, podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u pacjentów w wieku < 55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)].

Małopłytkowość

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano małopłytkowość. Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią wystąpi małopłytkowość (liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$), należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów z nowotworami złośliwymi otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln.j./kg mc./dobę ($3 \mu g/kg$ mc./dobę) obserwowano liczbę białych krwinek wynoszącą $100 \times 10^9/l$ lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $50 \times 10^9/l$ po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Podczas podawania w celu mobilizacji PBPC, należy przerwać podawanie filgrastymu lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. Częstość występowania przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko filgrastymowi jest na ogół niewielka. Podobnie jak w przypadku wszystkich biologicznych produktów leczniczych, występują przeciwciała wiążące, ale dotychczas nie wykazano by miały działanie neutralizujące.

Zapalenie aorty

Zgłaszano zapalenie aorty po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Zaobserwowane objawy obejmują gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek). W większości przypadków zapalenie aorty zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej i zwykle ustępowało ono po odstawieniu G-CSF. Patrz także punkt 4.8.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z chorobami współistniejącymi

Specjalne środki ostrożności u pacjentów będących nosicielami genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów będących nosicielami genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu. Lekarze powinni zachować ostrożność zalecając filgrastym u pacjentów będących nosicielami genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Osteoporoza

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutycznych produktów leczniczych może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutycznych produktów leczniczych).

Wpływ chemioterapii na erytrocyty i trombocyty

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką małopłytkowość.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa u pacjentów chorych na raka piersi i płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zanotowano, że zespół mielodysplastyczny (MDS) i ostra białaczka szpikowa (AML) były związane ze stosowaniem pegfilgrastymu, alternatywnego leku zawierającego G-CSF, w połączeniu z chemioterapią i (lub) radioterapią u pacjentów z rakiem piersi i płuc. Nie zaobserwowano podobnego związku między filgrastymem a MDS/AML. Niemniej jednak pacjentów z rakiem piersi i pacjentów z rakiem płuc należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych MDS/AML.

Inne specjalne środki ostrożności

Nie zbadano działania filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych

komórek progenitorowych. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów neutrofilów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, lub u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach przed przeszczepem zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającymi nieprawidłowymi wynikami obrazowania kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddawanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34⁺ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla danego pacjenta.

Wcześniejsze leczenie produktami cytotoksycznymi

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiającą uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ($2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych, mogą zmniejszać liczbę tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub karmustyny (BCNU) razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczep komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia pacjenta. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli liczba komórek progenitorowych jest niewystarczająca, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

Ocena liczby komórek progenitorowych

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek CD34⁺ metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności zastosowanej metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek ustalone na podstawie wyników badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34⁺ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnej liczby $\geq 2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną.

Uzyskanie większej liczby komórek wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją.

Specjalne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych zwracając szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u zdrowych dawców w wieku poniżej 16 lat lub powyżej 60 lat.

U 35% badanych pacjentów obserwowano przemijającą małopłytkowość (płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $< 50 \times 10^9/l$, co przypisywano zabiegowi leukaferazy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferazy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ przed wykonaniem leukaferazy; w zasadzie leukaferazy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy.

Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy parametrów hematologicznych.

Specjalne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego – ryzykiem ostrej i przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” GvHD.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinie się białaczka lub występują dowody na ewolucję cytogenetyczną białaczki.

Morfologia krwi

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych

przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Inne specjalne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe. Krwimocz był częsty, a białkomocz występował u niewielkiej liczby pacjentów. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować bezwzględną liczbę neutrofili (*and. absolute neutrophil count, ANC*), zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofili po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC było oznaczane co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas stosowania przerywanych dawek wynoszących 30 mln j. (300 mikrogramów) filgrastymu na dobę mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Ze względu na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby tych leków podczas leczenia filgrastymem u pacjenta może zwiększać się ryzyko małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być spowodowana naciekaniem szpiku przez zakażenia oportunistyczne, takie jak zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono w dobrym stopniu wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny.

Wszyscy pacjenci

Ten produkt leczniczy zawiera 50 mg sorbitolu. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (w wieku poniżej 2 lat) mogą jeszcze nie mieć zdiagnozowanej dziedzicznej *nietolerancji fruktozy*. Leki (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i powinny być przeciwwskazane w tej populacji, chyba że istnieje wyjątkowa potrzeba kliniczna lub nie ma dostępnego alternatywnego leczenia.

Przed podaniem tego produktu leczniczego należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów dziedzicznej nietolerancji fruktozy od każdego pacjenta.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie określono ostatecznie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia cytotoksyczna o działaniu mielosupresyjnym. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed rozpoczęciem i do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do nasilenia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych dotyczących możliwych interakcji z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofili i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Chociaż nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. U królików stwierdzono wzrost częstości występowania utraty zarodka w przypadku wielokrotnie większego narażenia niż stosowane klinicznie, oraz występowania toksyczności u matek (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży.

Filgrastym nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy też przerwać podawanie filgrastymu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Filgrastym nie wpływa na zdolność do reprodukcji lub płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Filgrastym wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu filgrastymu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najcięższych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia filgrastymem, należą reakcja anafilaktyczna, ciężkie działania niepożądane dotyczące płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i ARDS), zespół nieszczelności naczyń włosowatych, ciężkie powiększenie śledziony i (lub) pęknięcie śledziony, przekształcenie do zespołu mielodysplastycznego lub białaczka u pacjentów z

SCN, GvHD u pacjentów po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego lub po przeszczepie komórek progenitorowych krwi obwodowej oraz przełom sierpowatokrwinkowy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą gorączka, ból mięśniowo-szkieletowy (w tym ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku), niedokrwistość, wymioty i nudności. W badaniach klinicznych u pacjentów z nowotworem złośliwym ból mięśniowo-szkieletowy był łagodny lub umiarkowany u 10% pacjentów i silny u 3% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane w tabelach poniżej opisują działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i w zgłoszeniach spontanicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Sepsa Zapalenie oskrzeli Infekcja górnych dróg oddechowych Infekcja układu moczowego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Niedokrwistość ^e	Powiększenie śledziony ^a Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^e	Leukocytoza ^a	Pęknięcie śledziony ^a Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Nadwrażliwość na lek ^a Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” ^b	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia ^a Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Dna rzekoma ^a (chondrokalcynoza pirofosforanowa) Zaburzenia objętości płynów
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^a	Zawroty głowy Niedoczulica		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
		Parestezje		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Choroba zarostowa żył ^d	Zespół nieszczelności naczyń włosowatych ^a Zapalenie aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie Duszność Kaszel ^a Ból jamy ustnej i gardła ^{a, e} Krwawienie z nosa	Zespół ostrej niewydolności oddechowej ^a Niewydolność oddechowa ^a Obrzęk płuc ^a Krwotok płucny Śródmiąższowa choroba płuc ^a Nacieki w płucach ^a Hipoksja	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^{a, e} Wymioty ^{a, e} Nudności ^a	Ból jamy ustnej Zaparcia ^e		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Powiększenie wątroby Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^a	Wysypka ^a Rumień	Wysypka plamisto-grudkowa	Zapalenie naczyń krwionośnych skóry ^a Zespół Sweeta (ostra dermataza neutrofilowa z gorączką)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ^c	Skurcze mięśni	Osteoporoza	Spadek gęstości kości Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ból podczas oddawania moczu	Białkomocz	Kłębuszkowe zapalenie nerek Nieprawidłowe

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
		Krwiomocz		parametry moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^a Zapalenie błony śluzowej ^a Gorączka	Ból w klatce piersiowej ^a Ból ^a Osłabienie ^a Złe samopoczucie ^e Obrzęki obwodowe ^e	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja na transfuzję ^e		

^aPatrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych

^bZgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt Opis wybranych działań niepożądanych)

^cObejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

^dPrzypadki obserwowano po wprowadzeniu filgrastymu do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

^eDziałania niepożądane z większym odsetkiem występowania u pacjentów otrzymujących filgrastym w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo i powiązane z następstwami współistniejącej choroby nowotworowej lub chemioterapii cytotoksycznej

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze występowały po rozpoczęciu leczenia lub podczas trwania leczenia zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu. Zgłoszenia tych działań były w zasadzie częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną.

Działania niepożądane dotyczące płuc

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc i nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Powiększenie śledziony i pęknięcie śledziony

Po podaniu filgrastymu zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony kończyły się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zespół nieszczelności naczyń krwionośnych

Zgłaszano przypadki zespołu nieszczelności naczyń krwionośnych występujące w połączeniu z zastosowaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów. Zasadniczo pojawiły się one u pacjentów cierpiących na zaawansowane postacie schorzeń nowotworowych, sepsę, poddawanych chemioterapii przy użyciu kilku produktów leczniczych lub aferezie (patrz punkt 4.4).

Zapalenie naczyń krwionośnych skóry

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry.

Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym jest nieznany. Zapalenie naczyń krwionośnych skóry zgłaszano u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią podczas długotrwałego stosowania.

Leukocytoza

U 41% dawców obserwowano leukocytozę (liczba białych krwinek $> 50 \times 10^9/l$), a przemijającą małopłytkowość (liczba płytek $< 100 \times 10^9/l$) po leczeniu filgrastymem i wykonaniu leukaferozy obserwowano u 35% dawców (patrz punkt 4.4).

Zespół Sweeta

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie zespołu Sweeta (ostra dermatoza neutrofilowa z gorączką).

Dna rzekoma (chondrokalcynoza pirofosforanowa)

U pacjentów z nowotworem złośliwym, leczonych filgrastymem, zgłaszano występowanie dny rzekomej (chondrokalcynoza pirofosforanowa).

GvHD

Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi, co wskazuje na brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym konsekwentnie zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia u dorosłych pacjentów.

Nie ma wystarczających danych do dalszej oceny stosowania filgrastymu u dzieci i młodzieży.

Inne specjalne populacje

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Brak ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, w porównaniu do młodszych dorosłych (> 18 lat) pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w odpowiedziach na leczenie między starszymi i młodszymi pacjentami dorosłymi. Nie ma wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zarejestrowanych wskazaniach tego leku.

SCN u dzieci i młodzieży

Przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy odnotowano u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią otrzymujących długotrwałe leczenie filgrastymem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie określono skutków przedawkowania produktu leczniczego Grastofil. Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% zmniejszenie liczby neutrofili krążących w ciągu 1-2 dni, a

następnie powrót do normy w ciągu 1-7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Grastofil jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Działanie farmakodynamiczne

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofili ze szpiku kostnego. Grastofil zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofili we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby krążących granulocytów eozynochłonnych i bazofilów w stosunku do wartości początkowych; u niektórych z tych pacjentów już przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofili zależy od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofili zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, poprzedzającemu przeszczep szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC w infuzji przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas występowania ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi.

U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych za pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiło istotne skrócenie czasu samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related mortality*, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów alogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepie szpiku kostnego					
Publikacja	Czas trwania badania	N	Ostra GvHD stopnia II-IV	Przewlekła GvHD	TRM
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF

^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie

Zastosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC

U zdrowych dawców dawka 10 mikrogramów/kg mc./dobę podawana podskórnie przez 4-5 kolejnych dni pozwala na pobranie $\geq 4 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy u większości dawców po dwóch leukaferazach.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów, dzieci lub dorosłych z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofili we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów, że u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, leczonych filgrastymem, występowało zwiększenie replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak inne hematopoetyczne czynniki wzrostu, G-CSF wykazuje w warunkach *in vitro* właściwości pobudzające ludzkie komórki śródbłonna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/ml przez 8 do 16 godzin.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

Eliminacja

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową zarówno po podaniu podskórnym, jak i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens około 0,6 ml/min/kg. Wlew ciągły filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji.

Liniowość

Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wielkością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego, czy lek podaje się dożylnie czy podskórnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono trwające maksymalnie rok badania toksyczności filgrastymu w dawkach wielokrotnych, podczas których wykazano zmiany przypisywane oczekiwanim działaniom farmakologicznym, w tym zwiększenie liczby leukocytów, rozrost szpiku kostnego, pozaszpikowe ogniska granulopoezy oraz powiększenie śledziony. Wszystkie zmiany były odwracalne po przerwaniu leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące wpływu filgrastymu na rozwój przedurodzeniowy u szczurów i królików. Filgrastym podawany dożylnie (w dawce 80 µg/kg mc./dobę) samicom królika w okresie organogenezy był toksyczny dla matek i powodował wzrost ryzyka samoistnego poronienia, poronienia po zagnieżdżeniu zarodka i zmniejszenie średniej liczby żywego potomstwa w miocie, oraz masy ciała płodów.

Na podstawie danych dotyczących innego produktu zawierającego filgrastym, podobnego do produktu leczniczego Grastofil, obserwowano podobne wyniki, przy czym dodatkowo stwierdzono wzrost częstości występowania wad rozwojowych u płodów po podaniu dawki wynoszącej 100 µg/kg mc./dobę, czyli dawki toksycznej dla matki, odpowiadającej narażeniu ustrojowemu na poziomie przekraczającym około 50–90-krotnie narażenie występujące u pacjentów leczonych dawką kliniczną 5 µg/kg mc./dobę. Poziom bez obserwowanych działań niepożądanych związanych z toksycznością dla zarodka i płodu w tym badaniu wynosił 10 µg/kg mc./dobę, co odpowiada narażeniu ustrojowemu około 3–5-krotnie większemu niż występujące u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną.

Nie stwierdzono toksycznego wpływu na płód ani na matkę po podaniu ciężarnym samicom szczurów dawek do 575 µg/kg mc./dobę. U potomstwa samic szczurów, którym podawano filgrastym w okresie okołoporodowym i w okresie laktacji, wykazano opóźnienie różnicowania cech zewnętrznych oraz opóźnienie wzrostu (≥ 20 µg/kg mc./dobę) i nieznaczne zmniejszenie wskaźnika przeżycia (100 µg/kg mc./dobę).

Nie wykazano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i materiałach z plastiku.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano, że rozcieńczony roztwór do wstrzykiwań lub infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy natychmiast użyć. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik odpowiada za warunki i czas przechowywania produktu, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8 °C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przypadkowe jednorazowe narażenie na działanie temperatur prowadzących do zamrażania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu leczniczego Grastofil. Nie należy stosować produktu Grastofil, jeśli narażenie na działanie temperatur zamrażania było dłuższe niż 24 godziny lub jeśli produkt był zamrażany częściej niż raz.

W czasie okresu ważności, w celu zastosowania ambulatoryjnego produktu Grastofil można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 15 dni. Po upływie tego czasu produktu Grastofil nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawki wykonane ze szkła typu I z przymocowaną na stałe igłą z końcówką ze stali nierdzewnej posiadają podziałkę na cylindrze co 1/40 od 0,1 ml do 1 ml. Osłonka zabezpieczająca igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (lateks, patrz punkt 4.4). Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Wielkości opakowań: pudełka zawierające 1 lub 5 ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jeśli konieczne, produkt leczniczy Grastofil można rozcieńczać 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań / do infuzji. Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j. (2 µg) na ml.

Przed zastosowaniem należy obejrzyć roztwór. Do użycia nadają się tylko klarowne roztwory bez wytrąconych części. Nie wstrząsać.

U pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml. Przykład: Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztworu ludzkiej albuminy. Grastofil nie zawiera środków konserwujących. Ze względu na potencjalne ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, napełnione fabrycznie ampułko-strzykawki zawierające Grastofil przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

Po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy Grastofil wykazuje zgodność ze szkłem i z różnymi

tworzywami sztucznymi, w tym z PCV, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 października 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 października 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grastofil 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka po 0,5 ml roztworu zawiera 48 milionów jednostek (mln j.)/(480 mikrogramów) filgrastymu w 0,5ml (0,960 mg/ml) roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Filgrastym jest rekombinowanym metionylowanym ludzkim czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów wytwarzanym przez *Escherichia coli* (BL21) techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Grastofil jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Grastofil są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Grastofil jest wskazany do stosowania w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, *PBPC*).

U dzieci lub dorosłych pacjentów z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów ($ANC \leq 0,5 \times 10^9/l$) oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie produktu leczniczego Grastofil jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów i zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Grastofil jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii ($ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Grastofil należy stosować wyłącznie we współpracy ze

specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Grastofil wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg.mc./dobę). Pierwszą dawkę produktu leczniczego Grastofil należy podawać po upływie co najmniej 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podawaną podskórnie dawkę wynoszącą 230 mikrogramów/m² pc./dobę (4 do 8,4 mikrogramów/kg mc./dobę).

Grastofil należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofili oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii cytotoksycznej.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1 do 2 dni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Grastofil występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofili. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania produktu leczniczego Grastofil przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofili do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia produktem leczniczym Grastofil przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofili nie jest zalecane.

Sposób podawania

Grastofil można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub codziennie w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu roztworem glukozy 5% (patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylne może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Grastofil wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg/dobę). Pierwszą dawkę produktu leczniczego Grastofil należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej i co najmniej 24 godziny po wstrzyknięciu lub infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru neutrofili dobową dawkę produktu leczniczego Grastofil należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofili według następującego schematu:

Bezwzględna liczba neutrofili (ANC)	Dostosowanie dawki produktu leczniczego Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć do 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kgmc./dobę)
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 ⁹ /l przez następne 3 kolejne dni	Przerwać podawanie produktu leczniczego Grastofil

Jeśli ANC zmniejszy się do $< 1,0 \times 10^9/l$ w okresie leczenia, dawkę produktu leczniczego Grastofil należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami
ANC = bezwzględna liczba neutrofili

Sposób podawania

Grastofil można podawać w 30-minutowym lub 24-godzinym wstrzyknięciu lub infuzji dożylniej, albo w ciągłej 24-godzinnej wstrzyknięciu lub infuzji podskórnej. Grastofil należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy 5% (patrz punkt 6.6).

W celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC) u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznym komórek PBPC

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Grastofil w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j./kg/dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferazy: jeden lub dwa zabiegi leukaferazy w 5. i 6. dniu, są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie produktu leczniczego Grastofil należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka produktu leczniczego Grastofil w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę) począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofili oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferazę należy przeprowadzić w okresie, gdy ANC zwiększa się z $< 0,5 \times 10^9/l$ do $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

Sposób podawania

Grastofil w celu mobilizacji PBPC w monoterapii

Grastofil można podawać w ciągłej 24-godzinnej infuzji podskórnej lub wstrzyknięciu podskórnym. W celu podania wstrzyknięcia lub infuzji produktu leczniczego Grastofil należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy 5% (patrz punkt 6.6).

Grastofil w celu mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej

Grastofil należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC

Dawkowanie

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców Grastofil należy podawać w dawce 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę) przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę należy rozpocząć w 5. dniu i kontynuować do 6. dnia, jeśli jest to konieczne, tak, aby możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy.

Sposób podawania

Grastofil należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (ang. *severe chronic neutropenia*, SCN)

Dawkowanie

Neutropenia wrodzona: zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j./kg mc./dobę (12 mikrogramów/kg mc./dobę) jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna: zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę) jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki: Grastofil należy podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, aż liczba neutrofili zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż $1,5 \times 10^9/l$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofili konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie tak, aby średnia liczba neutrofili utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki.

W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawek $\leq 2,4$ mln j./kg mc./dobę (24 mikrogramy/kg mc./dobę). Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego podawania produktu leczniczego Grastofil w dawkach większych niż 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 mikrogramy/kg mc./dobę) u pacjentów z SCN.

Sposób podawania

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: Grastofil należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Dawkowanie

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Grastofil to 0,1 mln j./kg mc./dobę (1 mikrogram/kg mc./dobę) i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j./kg mc./dobę (4 mikrogramy/kg mc./dobę), gdy liczba neutrofili osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). W badaniach klinicznych u > 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów (< 10%) w celu odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę).

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j./dobę (300 mikrogramów/dobę). Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki w zależności od bezwzględnej liczby neutrofili w celu utrzymania liczby neutrofili na poziomie $> 2,0 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j./dobę (300 mikrogramów/dobę) przez 1-7 dni w tygodniu w celu utrzymania wartości $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, przy medianie częstotliwości podawania leku wynoszącej 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ może być konieczne długotrwałe podawanie leku.

Sposób podawania

Odwrócenie neutropenii lub utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili: Grastofil należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy pacjentów i dlatego nie można podać specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u pacjentów z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z SCN i nowotworem złośliwym

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów biorących udział w badaniu SCN, było w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, której większość stanowili pacjenci z wrodzoną neutropenią. Nie odnotowano żadnych różnic w profilu bezpieczeństwa dla dzieci i młodzieży leczonych z powodu SCN.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych, dzieci i młodzieży otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w poszczególnych wskazaniach

Nadwrażliwość

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, występujące po rozpoczęciu lub wznowieniu leczenia. U pacjentów z istotną klinicznie nadwrażliwością należy definitywnie zakończyć stosowanie filgrastymu. Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na filgrastym lub pegfilgrastym w wywiadzie.

Działania niepożądane dotyczące płuc

Po podawaniu G-CSF zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza chorób płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedawnej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS). Należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Kłębuszkowe zapalenie nerek

U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym zgłaszano przypadki kłębuszkowego zapalenia nerek, które zwykle ustępowało po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu stosowania filgrastymu i pegfilgrastymu. Zaleca się monitorowanie wyników badań moczu.

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych

Po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów obserwowano występowanie zespołu nieszczelności naczyń włosowatych, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnionego leczenia i który charakteryzuje się hipoalbuminemią, obrzękiem i hemokoncentracją (zwiększeniem liczby erytrocytów). Pacjenci, u których wystąpiły objawy zespołu nieszczelności naczyń włosowatych, powinni być poddani uważnej obserwacji i standardowemu leczeniu objawowemu, które może się wiązać również z koniecznością intensywnej terapii (patrz punkt 4.8).

Powiększenie śledziony i pęknięcie śledziony

Po podaniu filgrastymu u pacjentów i dawców obserwowano na ogół przebiegające bezobjawowo powiększenie śledziony i przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony kończyły się zgonem. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia. U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii.

Wzrost komórek nowotworowych

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może pobudzać wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działania obserwuje się *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Zespół mielodysplastyczny lub przewlekła białaczka szpikowa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową. Filgrastym nie jest wskazany do stosowania w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na odróżnienie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ostra białaczka szpikowa

Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną AML, podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u pacjentów w wieku <55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)].

Małopłytkowość

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano małopłytkowość. Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią wystąpi małopłytkowość (liczba płytek krwi < 100 x 10⁹/l), należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów z nowotworami złośliwymi otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg.mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) obserwowano liczbę białych krwinek wynoszącą 100 x 10⁹/l lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż 50 x 10⁹/l po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Podczas podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, należy przerwać podawanie filgrastymu lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż > 70 x 10⁹/l.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. Częstość występowania przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko filgrastymowi jest na ogół niewielka. Podobnie jak w przypadku wszystkich biologicznych produktów leczniczych, występują przeciwciała wiążące, ale dotychczas nie wykazano by miały działanie neutralizujące.

Zapalenie aorty

Zgłaszano zapalenie aorty po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Zaobserwowane objawy obejmują gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek). W większości przypadków zapalenie aorty zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej i zwykle ustępowało ono po odstawieniu G-CSF. Patrz także punkt 4.8.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z chorobami współistniejącymi

Specjalne środki ostrożności u pacjentów będących nosicielami genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów będących nosicielami genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu. Lekarze powinni zachować ostrożność zalecając filgrastym u pacjentów będących nosicielami genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Osteoporoza

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutycznych produktów leczniczych może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutycznych produktów leczniczych).

Wpływ chemioterapii na erytrocyty i trombocyty

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką małopłytkowość.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa u pacjentów chorych na raka piersi i płuc

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zanotowano, że zespół mielodysplastyczny (MDS) i ostra białaczka szpikowa (AML) były związane ze stosowaniem pegfilgrastymu, alternatywnego leku zawierającego G-CSF, w połączeniu z chemioterapią i (lub) radioterapią u pacjentów z rakiem piersi i płuc. Nie zaobserwowano podobnego związku między filgrastymem a MDS/AML. Niemniej jednak pacjentów z rakiem piersi i pacjentów z rakiem płuc należy monitorować pod kątem objawów

przedmiotowych i podmiotowych MDS/AML.

Inne specjalne środki ostrożności

Nie zbadano działania filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów neutrofilów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, lub u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach przed przeszczepem zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającymi nieprawidłowymi wynikami obrazowania kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddawanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34⁺ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla danego pacjenta.

Wczesniejsze leczenie produktami cytotoksycznymi

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiającą uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ($2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych, mogą zmniejszać liczbę tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub karmustyny (BCNU) razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczep komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia pacjenta. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli liczba komórek progenitorowych jest niewystarczająca, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

Ocena liczby komórek progenitorowych

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek CD34⁺ metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności zastosowanej metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek ustalone na podstawie wyników badań. Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34⁺ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnej liczby $\geq 2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie większej liczby komórek wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją.

Specjalne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych zwracając szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u zdrowych dawców w wieku poniżej 16 lat lub powyżej 60 lat.

U 35% badanych pacjentów obserwowano przemijającą małopłytkowość (płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferozy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $< 50 \times 10^9/l$, co przypisywano zabiegowi leukaferozy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferozy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ przed wykonaniem leukaferozy; w zasadzie leukaferozy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferozy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy.

Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy parametrów hematologicznych.

Specjalne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego – ryzykiem ostrej i przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” GvHD.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinie się białaczka lub występują dowody na ewolucję cytogenetyczną białaczki.

Morfologia krwi

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i

białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Inne specjalne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Krwiomocz był częsty, a białkomocz występował u niewielkiej liczby pacjentów. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować bezwzględną liczbę neutrofili (*and. absolute neutrophil count, ANC*), zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofili po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC było oznaczane co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas stosowania przerywanych dawek wynoszących 30 mln j. (300 mikrogramów) filgrastymu na dobę mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Ze względu na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby tych leków podczas leczenia filgrastymem u pacjenta może zwiększać się ryzyko małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być spowodowana naciekaniami szpiku przez zakażenia oportunistyczne, takie jak zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono w dobrym stopniu wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny.

Wszyscy pacjenci

Ten produkt leczniczy zawiera 50 mg sorbitolu. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (w wieku poniżej 2 lat) mogą jeszcze nie mieć zdiagnozowanej dziedzicznej nietolerancji fruktozy. Leki (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i powinny być przeciwwskazane w tej populacji, chyba że istnieje wyjątkowa potrzeba kliniczna lub nie ma dostępnego alternatywnego leczenia.

Przed podaniem tego produktu leczniczego należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący dziedzicznej nietolerancji fruktozy od każdego pacjenta.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Oślonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie określono ostatecznie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia cytotoksyczna o działaniu mielosupresyjnym. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed rozpoczęciem i do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do nasilenia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych dotyczących możliwych interakcji z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofili i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Chociaż nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. U królików stwierdzono wzrost częstości występowania utraty zarodka w przypadku wielokrotnie większego narażenia niż stosowane klinicznie, oraz występowania toksyczności u matek (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży.

Filgrastym nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy też przerwać podawanie filgrastymu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Filgrastym nie wpływa na zdolność do reprodukcji lub płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Filgrastym wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu filgrastymu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najcięższych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia filgrastymem, należą

reakcja anafilaktyczna, ciężkie działania niepożądane dotyczące płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i ARDS), zespół nieszczelności naczyń włosowatych, ciężkie powiększenie śledziony i (lub) pęknięcie śledziony, przekształcenie do zespołu mielodysplastycznego lub białaczka u pacjentów z SCN, GvHD u pacjentów po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego lub po przeszczepie komórek progenitorowych krwi obwodowej oraz przełom sierpowatokrwinkowy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą gorączka, ból mięśniowo-szkieletowy (w tym ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku), niedokrwistość, wymioty i nudności. W badaniach klinicznych u pacjentów z nowotworem złośliwym ból mięśniowo-szkieletowy był łagodny lub umiarkowany u 10% pacjentów i silny u 3% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane w tabelach poniżej opisują działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i w zgłoszeniach spontanicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Sepsa Zapalenie oskrzeli Infekcja górnych dróg oddechowych Infekcja układu moczowego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Niedokrwistość ^e	Powiększenie śledziony ^a Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^e	Leukocytoza ^a	Pęknięcie śledziony ^a Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Nadwrażliwość na lek ^a Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” ^b	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia ^a Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Dna rzekoma ^a (chondrokalcynoza pirofosforanowa) Zaburzenia objętości płynów

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^a	Zawroty głowy Niedoczulica Parestezje		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Choroba zarostowa żył ^d	Zespół nieszczelności naczyń włosowatych ^a Zapalenie aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie Duszność Kaszel ^a Ból jamy ustnej i gardła ^{a, e} Krwawienie z nosa	Zespół ostrej niewydolności oddechowej ^a Niewydolność oddechowa ^a Obrzęk płuc ^a Krwotok płucny Śródmiąższowa choroba płuc ^a Nacieki w płucach ^a Hipoksja	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^{a, e} Wymioty ^{a, e} Nudności ^a	Ból jamy ustnej Zaparcia ^e		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Powiększenie wątroby Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^a	Wysypka ^a Rumień	Wysypka plamisto-grudkowa	Zapalenie naczyń krwionośnych skóry ^a Zespół Sweeta (ostra dermatoza neutrofilowa z gorączką)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ^c	Skurcze mięśni	Osteoporoza	Spadek gęstości kości Nasilenie objawów reumatoidalnego

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
				zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ból podczas oddawania moczu Krwiomocz	Białkomocz	Kłębuszkowe zapalenie nerek Nieprawidłowe parametry moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^a Zapalenie błony śluzowej ^a Gorączka	Ból w klatce piersiowej ^a Ból ^a Osłabienie ^a Złe samopoczucie ^e Obrzęki obwodowe ^e	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja na transfuzję ^e		

^aPatrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych

^bZgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt Opis wybranych działań niepożądanych)

^cObejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

^dPrzypadki obserwowano po wprowadzeniu filgrastymu do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

^eDziałania niepożądane z większym odsetkiem występowania u pacjentów otrzymujących filgrastym w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo i powiązane z następstwami współistniejącej choroby nowotworowej lub chemioterapii cytotoksycznej

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze występowały po rozpoczęciu leczenia lub podczas trwania leczenia zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu. Zgłoszenia tych działań były w zasadzie częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną.

Działania niepożądane dotyczące płuc

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc i nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Powiększenie śledziony i pęknięcie śledziony

Po podaniu filgrastymu zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony kończyły się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zespół nieszczelności naczyń krwionośnych

Zgłaszano przypadki zespołu nieszczelności naczyń krwionośnych występujące w połączeniu z zastosowaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów. Zasadniczo pojawiły się one

u pacjentów cierpiących na zaawansowane postacie schorzeń nowotworowych, sepsę, poddawanych chemioterapii przy użyciu kilku produktów leczniczych lub aferezie (patrz punkt 4.4).

Zapalenie naczyń krwionośnych skóry

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym jest nieznany. Zapalenie naczyń krwionośnych skóry zgłaszano u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią podczas długotrwałego stosowania.

Leukocytoza

U 41% dawców obserwowano leukocytozę (liczba białych krwinek $> 50 \times 10^9/l$), a przemijającą małopłytkowość (liczba płytek $< 100 \times 10^9/l$) po leczeniu filgrastymem i wykonaniu leukaferozy obserwowano u 35% dawców (patrz punkt 4.4).

Zespół Sweeta

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie zespołu Sweeta (ostra dermatoma neutrofilowa z gorączką).

Dna rzekoma (chondrokalcynoza pirofosforanowa)

U pacjentów z nowotworem złośliwym, leczonych filgrastymem, zgłaszano występowanie dny rzekomej (chondrokalcynoza pirofosforanowa).

GvHD

Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi, co wskazuje na brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym konsekwentnie zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia u dorosłych pacjentów. Nie ma wystarczających danych do dalszej oceny stosowania filgrastymu u dzieci i młodzieży.

Inne specjalne populacje

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Brak ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, w porównaniu do młodszych dorosłych (> 18 lat) pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w odpowiedziach na leczenie między starszymi i młodszymi pacjentami dorosłymi. Nie ma wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zarejestrowanych wskazaniach tego leku.

SCN u dzieci i młodzieży

Przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy odnotowano u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią otrzymujących długotrwałe leczenie filgrastymem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie określono skutków przedawkowania produktu leczniczego Grastofil. Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% zmniejszenie liczby neutrofili krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie powrót do normy w ciągu 1-7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Grastofil jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Działanie farmakodynamiczne

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofili ze szpiku kostnego. Grastofil zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofili we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby krążących granulocytów eozynochłonnych i bazofilów w stosunku do wartości początkowych; u niektórych z tych pacjentów już przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofili zależy od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofili zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, poprzedzającemu przeszczep szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku.

Podanie PBPC w infuzji przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas występowania ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi.

U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych za pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiło istotne skrócenie czasu samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related mortality*, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów alogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wcześniejszej śmiertelności związanej z leczeniem.

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepie szpiku kostnego					
Publikacja	Czas trwania badania	N	Ostra GvHD stopnia II-IV	Przewlekła GvHD	TRM
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF

^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie

Zastosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC

U zdrowych dawców dawka 10 mikrogramów/kg mc./dobę podawana podskórnie przez 4-5 kolejnych dni pozwala na pobranie $\geq 4 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg masy ciała biorecy u większości dawców po dwóch leukaferazach.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów, dzieci lub dorosłych z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofili we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów, że u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, leczonych filgrastymem, występowało zwiększenie replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak inne hematopoetyczne czynniki wzrostu, G-CSF wykazuje w warunkach *in vitro* właściwości pobudzające ludzkie komórki śródbłonna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/ml przez 8 do 16 godzin.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

Eliminacja

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową zarówno po podaniu podskórnym jak i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens około 0,6 ml/min/kg. Wlew ciągły filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i

wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji.

Liniowość

Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wielkością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego, czy lek podaje się dożylnie czy podskórnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono trwające maksymalnie rok badania toksyczności filgrastymu w dawkach wielokrotnych, podczas których wykazano zmiany przypisywane oczekiwanym działaniom farmakologicznym, w tym zwiększenie liczby leukocytów, rozrost szpiku kostnego, pozaszpikowe ogniska granulopoezy oraz powiększenie śledziony. Wszystkie zmiany były odwracalne po przerwaniu leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące wpływu filgrastymu na rozwój przedurodzeniowy u szczurów i królików. Filgrastym podawany dożylnie (w dawce 80 µg/kg mc./dobę) samicom królika w okresie organogenezy był toksyczny dla matek i powodował wzrost ryzyka samoistnego poronienia, poronienia po zagnieżdżeniu zarodka i zmniejszenie średniej liczby żywego potomstwa w miocie, oraz masy ciała płodów.

Na podstawie danych dotyczących innego produktu zawierającego filgrastym, podobnego do produktu leczniczego Grastofil, obserwowano podobne wyniki, przy czym dodatkowo stwierdzono wzrost częstości występowania wad rozwojowych u płodów po podaniu dawki wynoszącej 100 µg/kg mc./dobę, czyli dawki toksycznej dla matki, odpowiadającej narażeniu ustrojowemu na poziomie przekraczającym około 50-90-krotnie narażenie występujące u pacjentów leczonych dawką kliniczną 5 µg/kg mc./dobę. Poziom bez obserwowanych działań niepożądanych związanych z toksycznością dla zarodka i płodu w tym badaniu wynosił 10 µg/kg mc./dobę, co odpowiada narażeniu ustrojowemu około 3-5-krotnie większemu niż występujące u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną.

Nie stwierdzono toksycznego wpływu na płód ani na matkę po podaniu ciężarnym samicom szczurów dawek do 575 µg/kg mc./dobę. U potomstwa samic szczurów, którym podawano filgrastym w okresie okołoporodowym i w okresie laktacji, wykazano opóźnienie różnicowania cech zewnętrznych oraz opóźnienie wzrostu (≥ 2 0 µg/kg mc./dobę) i nieznaczne zmniejszenie wskaźnika przeżycia (100 µg/kg mc./dobę).

Nie wykazano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i materiałach z plastiku.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano, że rozcieńczony roztwór do wstrzykiwań / do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy natychmiast użyć. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik odpowiada za warunki i czas przechowywania produktu, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8 °C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przypadkowe jednorazowe narażenie na działanie temperatur prowadzących do zamrażania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu leczniczego Grastofil. Nie należy stosować produktu Grastofil, jeśli narażenie na działanie temperatur zamrażania było dłuższe niż 24 godziny lub jeśli produkt był zamrażany częściej niż raz.

W czasie okresu ważności, w celu zastosowania ambulatoryjnego produktu Grastofil można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 15 dni. Po upływie tego czasu produktu Grastofil nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawki wykonane ze szkła typu I z przymocowaną na stałe igłą z końcówką ze stali nierdzewnej, posiadają podziałkę na cylindrze co 1/40 od 0,1 ml do 1 ml. Osłonka zabezpieczająca igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (lateks, patrz punkt 4.4). Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Wielkości opakowań: pudełka zawierające 1 lub 5 ampułko-strzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jeśli konieczne, produkt leczniczy Grastofil można rozcieńczać 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań / do infuzji. Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j. (2 µg) na ml.

Przed zastosowaniem należy obejrzyć roztwór. Do użycia nadają się tylko klarowne roztwory bez wytrąconych cząstek. Nie wstrząsać.

U pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml. Przykład: Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztworu ludzkiej albuminy.

Grastofil nie zawiera środków konserwujących. Ze względu na potencjalne ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, napełnione fabrycznie ampułko-strzykawki zawierające Grastofil przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

Po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy Grastofil wykazuje zgodność ze szkłem i z różnymi tworzywami sztucznymi, w tym z PCV, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/877/003

EU/1/13/877/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 października 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 października 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grastofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda strzykawka po 0,5 ml roztworu zawiera 30 mln j. (300 mikrogramów) filgrastymu (600 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
1 ampułko-strzykawka (0,5 ml)
5 ampułko-strzykawk (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do jednorazowego użycia.
Nie wstrząsać.
Podanie podskórne i podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Rozcieńczony roztwór Grastofil do wstrzykiwań/ do infuzji należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/877/001 1 ampułko-strzykawka

EU/1/13/877/002 5 ampułko-strzykawk

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Grastofil 30 mln j./0,5 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Grastofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce
filgrastym
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grastofil 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda strzykawka po 0,5 ml roztworu zawiera 48 mln j. (480 mikrogramów) filgrastymu (960 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
1 ampułko-strzykawka (0,5 ml)
5 ampułko-strzykawk (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do jednorazowego użycia.
Nie wstrząsać
Podanie podskórne i podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Rozcieńczony roztwór Grastofil do wstrzykiwań/ do infuzji należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/877/003 1 ampułko-strzykawka

EU/1/13/877/004 5 ampułko-strzykawk

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Grastofil 48 mln j./0,5ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Grastofil 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce
filgrastym
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Grastofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampulko-strzykawce filgrastym

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Grastofil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Grastofil
3. Jak stosować lek Grastofil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Grastofil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Grastofil i w jakim celu się go stosuje

Lek Grastofil zawiera substancję czynną, filgrastym. Grastofil jest czynnikiem wzrostu białych krwinek (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) i należy do grupy leków zwanych cytokinami. Czynniki wzrostu to białka wytwarzane naturalnie w organizmie, które dzięki biotechnologii można również wykorzystać jako leki. Działanie leku Grastofil polega na pobudzaniu szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby białych krwinek.

Istnieje kilka przyczyn zmniejszenia liczby białych krwinek (neutropenii). Neutropenia osłabia zdolność organizmu do zwalczania zakażeń. Filgrastym pobudza szpik kostny do szybszego wytwarzania nowych białych krwinek.

Lek Grastofil można stosować:

- w celu zwiększenia liczby białych krwinek po chemioterapii, aby zapobiec wystąpieniu zakażeń;
- w celu zwiększenia liczby białych krwinek po przeszczepieniu szpiku kostnego, aby zapobiec wystąpieniu zakażeń;
- w celu zwiększenia liczby białych krwinek u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, aby zapobiec wystąpieniu zakażeń;
- u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV w celu ograniczenia ryzyka rozwoju innych zakażeń;
- przed zastosowaniem chemioterapii z użyciem wysokich dawek, w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby komórek macierzystych, które można pobrać od pacjenta i przeszczepić ponownie po zakończeniu leczenia. Komórki macierzyste można pobierać od samego pacjenta lub od dawcy. Przeszczepione komórki wracają do szpiku kostnego i wytwarzają krwinki.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Grastofil

Kiedy nie stosować leku Grastofil

- jeśli pacjent ma uczulenie na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Grastofil należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, **jeśli pacjent ma:**

- osteoporozę (choroba kości),
- niedokrwistość sierpowatokrwinkową, ponieważ filgrastym może powodować przełom sierpowatokrwinkowy.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia lekiem Grastofil, jeśli:

- u pacjenta wystąpią nagłe objawy alergiczne, takie jak wysypka, swędzenie skóry lub pokrzywka, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (nadwrażliwość),
- u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy lub kostek, krew w moczu lub mocz o brązowym zabarwieniu, albo pacjent zauważy, że oddaje mniej moczu niż zwykle (kłębuszkowe zapalenie nerek),
- u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrzem lub ból w górnej części ramienia (mogą to być objawy powiększenia śledziony (splenomegalia) lub możliwego pęknięcia śledziony),
- pacjent zauważy występowanie nietypowych krwawień lub siniaków (mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi (małopłytkowość) z mniejszą zdolnością krzepnięcia krwi).
- u pacjenta występują objawy zapalenia aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu), rzadko zgłaszane u pacjentów z chorobą nowotworową i zdrowych dawców. Objawy mogą obejmować gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów reakcji zapalnej. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy poinformować o tym lekarza.

Brak odpowiedzi na filgrastym

Jeśli pacjent przestanie reagować na leczenie lub odpowiedź na leczenie filgrastymem nie będzie się utrzymywała, lekarz zbada przyczynę, w tym sprawdzi czy u pacjenta nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące filgrastym.

Lekarz może zdecydować o ścisłej kontroli pacjenta, patrz punkt 4 ulotki dla pacjenta.

Jeśli u pacjenta występuje ciężka, przewlekła neutropenia, może istnieć ryzyko rozwoju choroby nowotworowej krwi (białaczka, zespół mielodysplastyczny (MDS)). Należy omówić z lekarzem ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych krwi i rodzaje badań, które należy wykonać. Jeśli u pacjenta wystąpi choroba nowotworowa krwi lub istnieje takie prawdopodobieństwo, nie należy stosować leku Grastofil, chyba że lekarz to zaleci.

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych, musi być w wieku między 16 a 60 lat.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania innych leków, które pobudzają wytwarzanie białych krwinek

Grastofil jest jednym z grupy leków pobudzających wytwarzanie białych krwinek. Personel medyczny powinien zawsze zapisywać dokładną nazwę stosowanego leku.

Lek Grastofil a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie badano stosowania leku Grastofil u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Nie zaleca się stosowania leku Grastofil w czasie ciąży.

Ważne jest, by poinformować lekarza, jeśli pacjentka:

- jest w ciąży lub karmi piersią,
- przypuszcza, że może być w ciąży, lub
- gdy planuje mieć dziecko.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie terapii lekiem Grastofil powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

O ile lekarz nie zaleci inaczej, pacjentka musi przerwać karmienie piersią podczas stosowania leku Grastofil.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Grastofil może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lek może powodować zawroty głowy. Zaleca się, aby pacjent odczekał i przekonał się jakie jest jego samopoczucie po przyjęciu leku Grastofil, zanim będzie prowadził pojazd lub obsługiwał maszynę.

Grastofil zawiera sorbitol

Grastofil zawiera 50 mg sorbitolu.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, pacjent (lub jego dziecko) nie może przyjmować tego leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy organizm nie rozkłada fruktozy, co może spowodować ciężkie działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent (lub jego dziecko) ma dziedziczną nietolerancję fruktozy lub jeżeli dziecko nie może spożywać słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub przykrych działań niepożądanych takich jak wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

Grastofil zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ampulko-strzykawka leku Grastofil zawiera suchą, naturalną gumę

Oślonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Grastofil

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W jaki sposób podaje się Grastofil i jaka jest dawka leku

Grastofil zazwyczaj podaje się codziennie we wstrzyknięciu do tkanki znajdującej się pod skórą (czyli we wstrzyknięciu podskórnym). Lek można także podawać w powolnym wstrzyknięciu do żyły (czyli w infuzji dożylniej). Zazwyczaj stosowana dawka zależy od rodzaju choroby i masy ciała pacjenta. Lekarz informuje pacjenta, jaką dawkę leku Grastofil należy przyjmować.

Pacjenci poddawani przeszczepieniu szpiku kostnego po chemioterapii:

Zazwyczaj pierwszą dawkę leku Grastofil otrzymuje się co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po otrzymaniu przeszczepu szpiku kostnego.

Pacjent lub osoby opiekujące się pacjentem mogą być przeszkolone jak wykonać wstrzyknięcie podskórne, aby móc kontynuować leczenie w domu. Pacjent nie powinien tego próbować, chyba że został odpowiednio przeszkolony pracownika służby zdrowia.

Jak długo należy stosować Grastofil?

Grastofil należy stosować do czasu powrotu do normy liczby białych krwinek. Wykonywane będą regularne badania krwi w celu monitorowania liczby białych krwinek w organizmie. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować Grastofil.

Stosowanie u dzieci

Grastofil stosuje się w leczeniu dzieci otrzymujących chemioterapię lub u dzieci ze znacznie obniżoną liczbą białych krwinek (neutropenia). Dawkowanie u dzieci otrzymujących chemioterapię jest takie samo jak u dorosłych.

Instrukcja wstrzykiwania leku Grastofil

Ten punkt zawiera informacje na temat samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia leku Grastofil.

Ważne: pacjent nie powinien samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia, jeśli nie został przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę.

Lek Grastofil wstrzykuje się do tkanki znajdującej się pod skórą. Jest to tzw. wstrzyknięcie podskórne.

Sprzęt potrzebny do podania leku

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie podskórne leku, potrzebne będą:

- nowa ampułkostrzykawka z lekiem Grastofil; oraz
- waciki nasączone alkoholem lub podobną substancją.

Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem podskórnym leku Grastofil?

1. Wyjąć strzykawkę z lodówki. Pozostawić strzykawkę w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C) przez około 30 minut lub potrzymać ją w dłoni przez kilka minut. To sprawi, że wstrzyknięcie będzie bardziej komfortowe. Nie należy ogrzewać leku Grastofil w inny sposób (na przykład, nie należy ogrzewać go w kuchenke mikrofalowej ani w gorącej wodzie).
2. Nie wstrząsać ampułko-strzykawką.
3. Nie zdejmować osłonki z igły, aż do chwili, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
4. Umyć dokładnie ręce.
5. Znaleźć wygodne, dobrze oświetlone miejsce, czystą powierzchnię, na której należy umieścić wszystkie potrzebne urządzenia w zasięgu ręki.

Jak przygotować wstrzyknięcie leku Grastofil?

Przed wstrzyknięciem leku Grastofil należy wykonać następujące czynności:

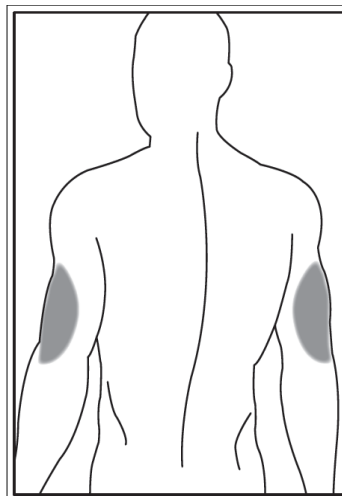
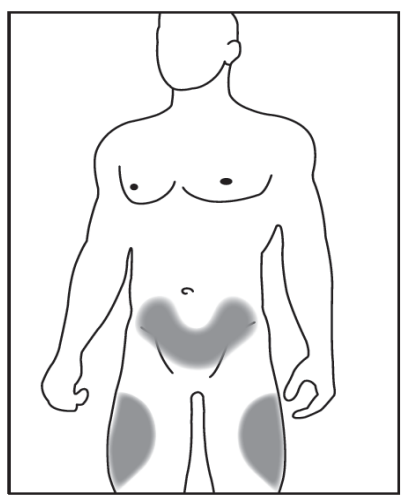
1. Aby uniknąć wygięcia igły, delikatnie zdjąć osłonę z igły bez obracania nią.
2. Nie należy dotykać igły ani naciskać tłoka.
3. W ampułko-strzykawce mogą być widoczne małe pęcherzyki powietrza. Nie jest konieczne usunięcie tych pęcherzyków przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie roztworu zawierającego pęcherzyki powietrza jest nieszkodliwe.
4. Na cylindrze strzykawki z lekiem Grastofil widoczna jest podziałka. Należy trzymać strzykawkę igłą skierowaną do góry. Tłok strzykawki należy naciskać powoli aż do liczby (podanej w ml) odpowiadającej dawce leku Grastofil przepisanej przez lekarza.
5. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użycia.

W jakie miejsca należy wstrzyknąć lek?

Najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia są górna część ud i brzuch. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje

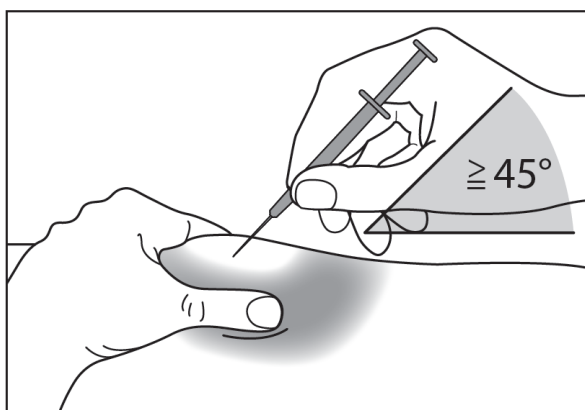
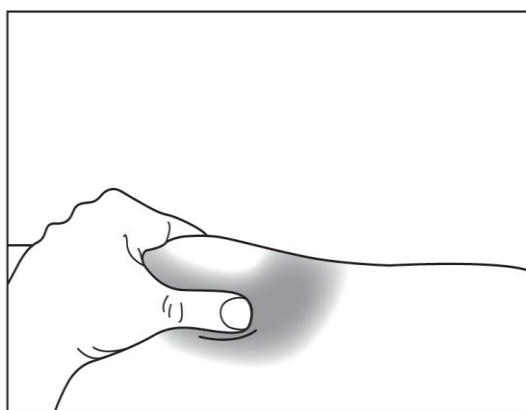
inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramienia.

Pacjent może zmieniać miejsce wstrzyknięcia, jeśli zauważy, że miejsce wstrzyknięcia jest zaczerwienione lub bolesne.



Jak wykonać wstrzyknięcie?

1. Zdezynfekować skórę wacikiem nasączonym alkoholem i uchwycić (bez ściskania) fałd skóry między kciuk a palec wskazujący.
2. Wprowadzić igłę w skórę w sposób pokazany przez pielęgniarkę lub lekarza.
3. Delikatnie pociągnąć za tłok, aby upewnić się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
4. Cały czas trzymając fałd skóry między palcami powoli i równomiernie naciskać tłok, aż strzykawka będzie pusta.
5. Wyjąć igłę i puścić skórę. Nie należy nakładać osłonki na zużyte igły, ponieważ może dojść do przypadkowego ukłucia.
6. Jeśli pojawiają się plamki krwi, należy delikatnie przetrzeć je wacikiem lub chusteczką. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby, pacjent może zabezpieczyć miejsce wkłucia plasterem.
7. Każdej strzykawki należy używać tylko do jednego wstrzyknięcia. Nie używać leku Grastofil, który pozostał w strzykawce.



Uwaga: w razie jakichkolwiek problemów należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po pomoc i poradę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Grastofil

Nie wolno zwiększać zalecanej dawki leku. Jeśli pacjent uważa, że zastosował większą niż zalecana dawkę leku Grastofil, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Grastofil

W razie pominięcia wstrzyknięcia lub wstrzyknięcia za małej dawki, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych dawek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia, jeśli:

- u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, spadek ciśnienia krwi, trudności z oddychaniem, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) i zadyszka (duszność);
- u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności z oddychaniem (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS);
- u pacjenta dojdzie do uszkodzenia nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek). U pacjentów otrzymujących filgrastym obserwowano uszkodzenie nerek. Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia obrzęku twarzy lub kostek, krwi w moczu lub moczu o brązowym zabarwieniu, albo jeśli zauważy, że oddaje mniej moczu niż zwykle;
- u pacjenta wystąpi jedno lub kilka z następujących działań niepożądanych:
 - opuchlizna lub obrzęk, które mogą być związane z zatrzymywaniem wody, trudności w oddychaniu, opuchlizna jamy brzusznej i uczucie pełności oraz ogólne uczucie zmęczenia. Te objawy zazwyczaj rozwijają się w szybkim tempie. Mogą to być objawy zaburzenia zwanego „zespołem nieszczelności naczyń włosowatych”, powodującego przeciekanie krwi z małych naczyń krwionośnych do ciała i wymagającego pilnej pomocy medycznej;
- u pacjenta wystąpi kilka z następujących objawów:
 - gorączka lub dreszcze, lub silne uczucie zimna, przyspieszone bicie serca, splątanie lub dezorientacja, duszność, bardzo silny ból lub dyskomfort oraz lepka lub spocona skóra. Mogą to być objawy zaburzenia zwanego „sepsą” (lub „zatruciem krwi”), która jest ciężką infekcją z odpowiedzią zapalną całego organizmu oraz która może zagrażać życiu i wymaga pilnej pomocy medycznej;
- u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części ramienia, ponieważ mogą występować zaburzenia śledziony (powiększenie śledziony (splenomegalia) lub pęknięcie śledziony);
- pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i występuje u niego krew w moczu (krwiomocz). Lekarz może zlecić regularne badania moczu, jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta będzie stwierdzone białko (białkomocz).

Częstym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania leku Grastofil jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można złagodzić przyjmując standardowe leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD) - jest to reakcja komórek dawcy przeciwko pacjentowi otrzymującemu przeszczep. Objawami są: wysypka na wewnętrznych częściach dłoni lub podeszwach stóp oraz owrzodzenie i otwarte rany w jamie ustnej, jelitach, wątrobie, na skórze lub oczach, w płucach, pochwie i stawach.

U zdrowych dawców komórek macierzystych może wystąpić zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza) i zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Będzie to kontrolowane przez lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- ból głowy
- biegunka
- wymioty
- nudności
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie błony śluzowej)
- gorączka

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli)
- infekcja górnych dróg oddechowych
- infekcja układu moczowego
- zmniejszenie apetytu
- trudności z zasypianiem (bezsenność)
- zawroty głowy
- zmniejszenie czucia, zwłaszcza na skórze (niedoczulica)
- mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp (parestezje)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie)
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie)
- kaszel
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- ból w jamie ustnej i ból gardła
- krwawienia z nosa
- zaparcia
- ból w jamie ustnej
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- skurcz mięśni
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- ból
- ogólne osłabienie (astenia)
- ogólnie złe samopoczucie
- obrzęk rąk i stóp (obrzęk obwodowy)
- zwiększenie aktywności pewnych enzymów we krwi
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- reakcja na transfuzję

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza)
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”)
- duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową

- (hiperurykemia) (Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi)
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył)
- płuca nie pracują jak powinny, powodując duszność (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- brak wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- wypukła wysypka skórna (wysypka plamisto-grudkowa)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów):

- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem)
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- ból i obrzęk stawów podobny jak w dnie moczanowej (rzekoma dna moczanowa)
- zmiana sposobu regulacji płynów w organizmie, co może powodować obrzęki (zaburzenia objętości płynów)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry (zapalenie naczyń skórnych)
- śliwkowego koloru, wypukłe, bolesne zmiany na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, występujące z gorączką (zespół Sweeta)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowe zmiany parametrów moczu
- spadek gęstości kości
- zapalenie aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu), patrz punkt 2.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Grastofil

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na ampułko-strzykawce po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek Grastofil można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo przez okres do 15 dni, który kończy się w ciągu terminu ważności wskazanego na opakowaniu. Po przechowywaniu leku Grastofil w temperaturze pokojowej nie należy go ponownie wkładać do lodówki. Strzykawek z lekiem Grastofil, które były wyjęte z lodówki na okres dłuższy niż 15 dni, nie należy używać i należy je usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie stosować leku Grastofil, jeśli widoczne jest zmętnienie lub roztwór zmienił barwę lub jeśli zawiera on cząsteczki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Grastofil

- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każdy ml roztworu zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 600 mikrogramom [µg]) filgrastymu. Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j. (300 µg) filgrastymu w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Grastofil”.

Jak wygląda lek Grastofil i co zawiera opakowanie

Lek Grastofil to przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań lub infuzji. Jest dostarczany w ampułko-strzykawce posiadającej podziałkę na cylindrze co 1/40 od 0,1 ml do 1 ml z igłą. Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Lek Grastofil jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 i 5 ampułko-strzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Jeśli konieczne, lek Grastofil można rozcieńczać w 5% roztworze glukozy. Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln jednostek (2 mg) na ml.

Roztwór należy obejrzyć przed podaniem. Należy stosować tylko klarowne roztwory bez cząstek.

U pacjentów leczonych filgrastymem w stężeniu poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać końcowe stężenie wynoszące 2 mg/ml. Przykład: Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztworu ludzkiej albuminy. Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, lek Grastofil wykazuje zgodność ze szkłem i różnymi tworzywami sztucznymi, w tym z PCV, poliolefinami (kopolimer polipropylenu i polietylenu) i polipropylenem.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Grastofil 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampulko-strzykawce filgrastym

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, lub farmaceuty pielęgniarce.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Grastofil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Grastofil
3. Jak stosować lek Grastofil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Grastofil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Grastofil i w jakim celu się go stosuje

Lek Grastofil zawiera substancję czynną, filgrastym. Grastofil jest czynnikiem wzrostu białych krwinek (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) i należy do grupy leków zwanych cytokinami. Czynniki wzrostu to białka wytwarzane naturalnie w organizmie, które dzięki biotechnologii można również wykorzystać jako leki. Działanie leku Grastofil polega na pobudzaniu szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby białych krwinek.

Istnieje kilka przyczyn zmniejszenia liczby białych krwinek (neutropenii). Neutropenia osłabia zdolność organizmu do zwalczania zakażeń. Filgrastym pobudza szpik kostny do szybszego wytwarzania nowych białych krwinek.

Lek Grastofil można stosować:

- w celu zwiększenia liczby białych krwinek po chemioterapii, aby zapobiec wystąpieniu zakażeń;
- w celu zwiększenia liczby białych krwinek po przeszczepieniu szpiku kostnego, aby zapobiec wystąpieniu zakażeń;
- w celu zwiększenia liczby białych krwinek u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, aby zapobiec wystąpieniu zakażeń;
- u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV w celu ograniczenia ryzyka rozwoju innych zakażeń;
- przed zastosowaniem chemioterapii z użyciem wysokich dawek, w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby komórek macierzystych, które można pobrać od pacjenta i przeszczepić ponownie po zakończeniu leczenia. Komórki macierzyste można pobierać od samego pacjenta lub od dawcy. Przeszczepione komórki wracają do szpiku kostnego i wytwarzają krwinki.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Grastofil

Kiedy nie stosować leku Grastofil

- jeśli pacjent ma uczulenie na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Grastofil należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, **jeśli pacjent ma:**

- osteoporozę (choroba kości),
- niedokrwistość sierpowatokrwinkową, ponieważ filgrastym może powodować przełom sierpowatokrwinkowy.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia lekiem Grastofil, jeśli:

- u pacjenta wystąpią nagłe objawy alergiczne, takie jak wysypka, swędzenie skóry lub pokrzywka, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (nadwrażliwość),
- u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy lub kostek, krew w moczu lub mocz o brązowym zabarwieniu, albo pacjent zauważy, że oddaje mniej moczu niż zwykle (kłębuszkowe zapalenie nerek),
- u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrzem lub ból w górnej części ramienia (mogą to być objawy powiększenia śledziony (splenomegalia) lub możliwego pęknięcia śledziony),
- pacjent zauważy występowanie nietypowych krwawień lub siniaków (mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi (małopłytkowość) z mniejszą zdolnością krzepnięcia krwi).
- u pacjenta występują objawy zapalenia aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu), rzadko zgłaszane u pacjentów z chorobą nowotworową i zdrowych dawców. Objawy mogą obejmować gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów reakcji zapalnej. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy poinformować o tym lekarza.

Brak odpowiedzi na filgrastym

Jeśli pacjent przestanie reagować na leczenie lub odpowiedź na leczenie filgrastymem nie będzie się utrzymywała, lekarz zbada przyczynę, w tym sprawdzi czy u pacjenta nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące filgrastym.

Lekarz może zdecydować o ścisłej kontroli pacjenta, patrz punkt 4 ulotki dla pacjenta.

Jeśli u pacjenta występuje ciężka, przewlekła neutropenia, może istnieć ryzyko rozwoju choroby nowotworowej krwi (białaczka, zespół mielodysplastyczny (MDS)). Należy omówić z lekarzem ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych krwi i rodzaje badań, które należy wykonać. Jeśli u pacjenta wystąpi choroba nowotworowa krwi lub istnieje takie prawdopodobieństwo, nie należy stosować leku Grastofil, chyba że lekarz to zaleci.

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych, musi być w wieku między 16 a 60 lat.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania innych leków, które pobudzają wytwarzanie białych krwinek

Grastofil jest jednym z grupy leków pobudzających wytwarzanie białych krwinek. Personel medyczny powinien zawsze zapisywać dokładną nazwę stosowanego leku.

Lek Grastofila inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie badano stosowania leku Grastofil u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Nie zaleca się stosowania leku Grastofil w czasie ciąży.

Ważne jest, by poinformować lekarza, jeśli pacjentka:

- jest w ciąży lub karmi piersią,
- przypuszcza, że może być w ciąży, lub
- gdy planuje mieć dziecko.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie terapii lekiem Grastofil powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

O ile lekarz nie zaleci inaczej, pacjentka musi przerwać karmienie piersią podczas stosowania leku Grastofil.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Grastofil może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lek może powodować zawroty głowy. Zaleca się, aby pacjent odczekał i przekonał się jakie jest jego samopoczucie po przyjęciu leku Grastofil, zanim będzie prowadził pojazd lub obsługiwał maszynę.

Grastofil zawiera sorbitol

Grastofil zawiera 50 mg sorbitolu.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, pacjent (lub jego dziecko) nie może przyjmować tego leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy organizm nie rozkłada fruktozy, co może spowodować ciężkie działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent (lub jego dziecko) ma dziedziczną nietolerancję fruktozy lub jeżeli dziecko nie może spożywać słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub przykrych działań niepożądanych takich jak wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

Grastofil zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ampulko-strzykawka leku Grastofil zawiera suchą, naturalną gumę

Oślonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Grastofil

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W jaki sposób podaje się Grastofil i jaka jest dawka leku

Grastofil zazwyczaj podaje się codziennie we wstrzyknięciu do tkanki znajdującej się pod skórą (czyli we wstrzyknięciu podskórnym). Lek można także podawać w powolnym wstrzyknięciu do żyły (czyli w infuzji dożylniej). Zazwyczaj stosowana dawka zależy od rodzaju choroby i masy ciała pacjenta. Lekarz informuje pacjenta jaką dawkę leku Grastofil należy przyjmować.

Pacjenci poddawani przeszczepieniu szpiku kostnego po chemioterapii:

Zazwyczaj pierwszą dawkę leku Grastofil otrzymuje się co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po otrzymaniu przeszczepu szpiku kostnego.

Pacjent lub osoby opiekujące się pacjentem mogą być przeszkolone jak wykonać wstrzyknięcie podskórne, aby móc kontynuować leczenie w domu. Pacjent nie powinien tego próbować, chyba że

został odpowiednio przeszkolony przez pracownika służby zdrowia.

Jak długo należy stosować Grastofil?

Grastofil należy stosować do czasu powrotu do normy liczby białych krwinek. Wykonywane będą regularne badania krwi w celu monitorowania liczby białych krwinek w organizmie. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować Grastofil.

Stosowanie u dzieci

Grastofil stosuje się w leczeniu dzieci otrzymujących chemioterapię lub u dzieci ze znacznie obniżoną liczbą białych krwinek (neutropenia). Dawkowanie u dzieci otrzymujących chemioterapię jest takie samo jak u dorosłych.

Instrukcja wstrzykiwania leku Grastofil

Ten punkt zawiera informacje na temat samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia leku Grastofil.

Ważne: pacjent nie powinien samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia, jeśli nie został przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę.

Lek Grastofil wstrzykuje się do tkanki znajdującej się pod skórą. Jest to tzw. wstrzyknięcie podskórne.

Sprzęt potrzebny do podania leku

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie podskórne leku, potrzebne będą:

- nowa ampułkostrzykawka z lekiem Grastofil; oraz
- waciki nasączone alkoholem lub podobną substancją.

Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem podskórnym leku Grastofil?

1. Wyjąć strzykawkę z lodówki. Pozostawić strzykawkę w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C) przez około 30 minut lub potrzymać ją w dłoni przez kilka minut. To sprawi, że wstrzyknięcie będzie bardziej komfortowe. Nie należy ogrzewać leku Grastofil w inny sposób (na przykład, nie należy ogrzewać go w kuchence mikrofalowej ani w gorącej wodzie).
2. Nie wstrząsać ampułko-strzykawką.
3. Nie zdejmować osłonki z igły, aż do chwili, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
4. Umyć dokładnie ręce.
5. Znaleźć wygodne, dobrze oświetlone miejsce, czystą powierzchnię, na której należy umieścić wszystkie potrzebne urządzenia w zasięgu ręki.

Jak przygotować wstrzyknięcie leku Grastofil?

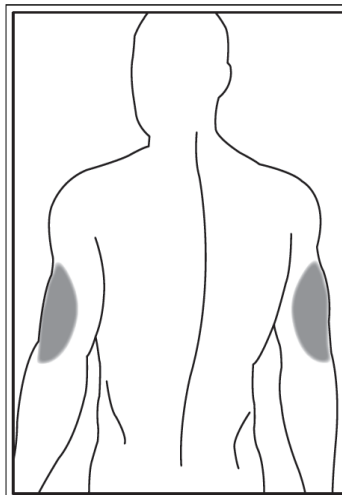
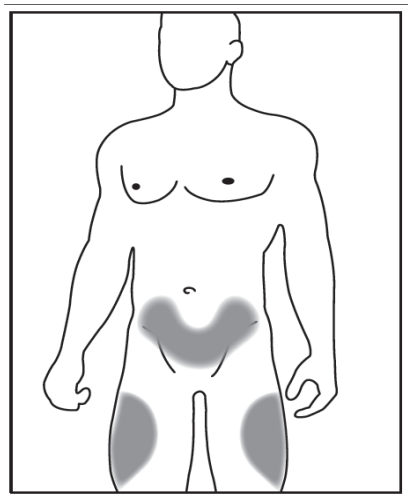
Przed wstrzyknięciem leku Grastofil należy wykonać następujące czynności:

1. Aby uniknąć wygięcia igły, delikatnie zdjąć osłonę z igły bez obracania nią.
2. Nie należy dotykać igły ani naciskać tłoka.
3. W ampułko-strzykawce mogą być widoczne małe pęcherzyki powietrza. Nie jest konieczne usunięcie tych pęcherzyków przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie roztworu zawierającego pęcherzyki powietrza jest nieszkodliwe.
4. Na cylindrze strzykawki z lekiem Grastofil widoczna jest podziałka. Należy trzymać strzykawkę igłą skierowaną do góry. Tłok strzykawki należy naciskać powoli aż do liczby (podanej w ml) odpowiadającej dawce leku Grastofil przepisanej przez lekarza.
5. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użycia.

W jakie miejsce należy wstrzyknąć lek?

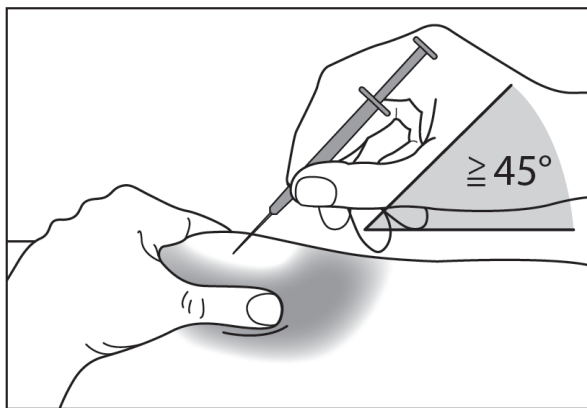
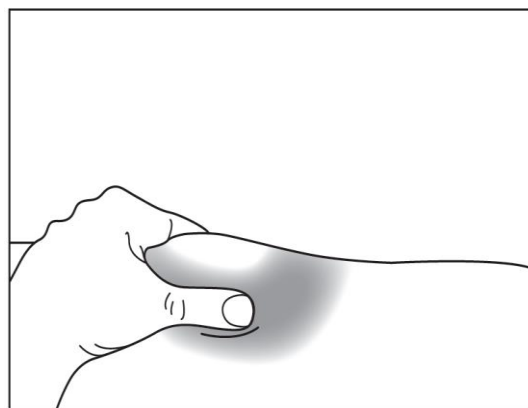
Najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia są górna część ud i brzuch. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramienia.

Pacjent może zmieniać miejsce wstrzyknięcia, jeśli zauważy, że miejsce wstrzyknięcia jest zaczerwienione lub bolesne.



Jak wykonać wstrzyknięcie?

1. Zdezynfekować skórę wacikiem nasączonym alkoholem i uchwycić (bez ściskania) fałd skóry między kciuk a palec wskazujący.
2. Wprowadzić igłę w skórę w sposób pokazany przez pielęgniarkę lub lekarza.
3. Delikatnie pociągnąć za tłok, aby upewnić się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
4. Cały czas trzymając fałd skóry między palcami powoli i równomiernie naciskać tłok, aż strzykawka będzie pusta.
5. Wyjąć igłę i puścić skórę. Nie należy nakładać osłonki na zużyte igły, ponieważ może dojść do przypadkowego ukłucia.
6. Jeśli pojawiają się plamki krwi, należy delikatnie przetrzeć je wacikiem lub chusteczką. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby, pacjent może zabezpieczyć miejsce wkłucia plasterem.
7. Każdej strzykawki należy używać tylko do jednego wstrzyknięcia. Nie używać leku Grastofil, który pozostał w strzykawce.



Uwaga: w razie jakichkolwiek problemów należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po pomoc i poradę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Grastofil

Nie wolno zwiększać zalecanej dawki leku. Jeśli pacjent uważa, że zastosował większą niż zalecana dawkę leku Grastofil, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Grastofil

W razie pominięcia wstrzyknięcia lub wstrzyknięcia za małej dawki, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych dawek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia, jeśli:

- u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, spadek ciśnienia krwi, trudności z oddychaniem, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) i zadyszka (duszność);
- u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności z oddychaniem (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS);
- u pacjenta dojdzie do uszkodzenia nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek). U pacjentów otrzymujących filgrastym obserwowano uszkodzenie nerek. Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia obrzęku twarzy lub kostek, krwi w moczu lub moczu o brązowym zabarwieniu, albo jeśli zauważy, że oddaje mniej moczu niż zwykle;
- u pacjenta wystąpi jedno lub kilka z następujących działań niepożądanych:
 - opuchlizna lub obrzęk, które mogą być związane z zatrzymywaniem wody, trudności oddychaniu, opuchlizna jamy brzusznej i uczucie pełności oraz ogólne uczucie zmęczenia. Te objawy zazwyczaj rozwijają się w szybkim tempie. Mogą to być objawy zaburzenia zwanego „zespołem nieszczelności naczyń włosowatych”, powodującego przeciekanie krwi z małych naczyń krwionośnych do ciała i wymagającego pilnej pomocy medycznej;
- u pacjenta wystąpi kilka z następujących objawów:
 - gorączka lub dreszcze, lub silne uczucie zimna, przyspieszone bicie serca, splątanie lub dezorientacja, duszność, bardzo silny ból lub dyskomfort oraz lepka lub spocona skóra. Mogą to być objawy zaburzenia zwanego „sepsą” (lub „zatruciem krwi”), która jest ciężką infekcją z odpowiedzią zapalną całego organizmu oraz która może zagrażać życiu i wymaga pilnej pomocy medycznej.
- u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części ramienia, ponieważ mogą występować zaburzenia śledziony (powiększenie śledziony (splenomegalia) lub pęknięcie śledziony);
- pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i występuje u niego krew w moczu (krwiomocz). Lekarz może zlecić regularne badania moczu, jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta będzie stwierdzone białko (białkomocz).

Częstym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania leku Grastofil jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można złagodzić przyjmując standardowe leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych lub szpiku

kostnego może wystąpić choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” i (GvHD) - jest to reakcja komórek dawcy przeciwko pacjentowi otrzymującemu przeszczep. Objawami są: wysypka na wewnętrznych częściach dłoni lub podeszwach stóp oraz owrzodzenie i otwarte rany w jamie ustnej, jelitach, wątrobie, na skórze lub oczach, w płucach, pochwie i stawach.

U zdrowych dawców komórek macierzystych może wystąpić zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza) i zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Będzie to kontrolowane przez lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- ból głowy
- biegunka
- wymioty
- nudności
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie błony śluzowej)
- gorączka

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli)
- infekcja górnych dróg oddechowych
- infekcja układu moczowego
- zmniejszenie apetytu
- trudności z zasypianiem (bezsenność)
- zawroty głowy
- zmniejszenie czucia, zwłaszcza na skórze (niedoczulica)
- mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp (parestezje)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie)
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie)
- kaszel
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- ból w jamie ustnej i ból gardła
- krwawienia z nosa
- zaparcia
- ból w jamie ustnej
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- skurcz mięśni
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- ból
- ogólne osłabienie (astenia)
- ogólnie złe samopoczucie
- obrzęk rąk i stóp (obrzęk obwodowy)
- zwiększenie aktywności pewnych enzymów we krwi
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- reakcja na transfuzję

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza)

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”)
- duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową (hiperurykemia) (Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi)
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył)
- płuca nie pracują jak powinny, powodując duszność (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- brak wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- wypukła wysypka skórna (wysypka plamisto-grudkowa)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów):

- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem)
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- ból i obrzęk stawów podobny jak w dnę moczanową (rzekoma dna moczanowa)
- zmiana sposobu regulacji płynów w organizmie, co może powodować obrzęki (zaburzenia objętości płynów)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry (zapalenie naczyń skórnych)
- śliwkowego koloru, wypukłe, bolesne zmiany na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, występujące z gorączką (zespół Sweeta)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowe zmiany parametrów moczu
- spadek gęstości kości
- zapalenie aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu), patrz punkt 2.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Grastofil

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na ampułko-strzykawce po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek Grastofil można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo przez okres do 15 dni, który kończy się w ciągu terminu ważności wskazanego na

opakowaniu. Po przechowywaniu leku Grastofil w temperaturze pokojowej nie należy go ponownie wkładać do lodówki. Strzykawkę z lekiem Grastofil, które były wyjęte z lodówki na okres dłuższy niż 15 dni, nie należy używać i należy je usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie stosować leku Grastofil, jeśli widoczne jest zmętnienie lub roztwór zmienił barwę lub jeśli zawiera on cząsteczki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Grastofil

- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każdy ml roztworu zawiera 90 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 900 mikrogramom [μ g]) filgrastymu. Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln j. (480 μ g) filgrastymu w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Grastofil”.

Jak wygląda lek Grastofil i co zawiera opakowanie

Lek Grastofil to przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań lub infuzji. Jest dostarczany w ampułko-strzykawce posiadającej podziałkę na cylindrze co 1/40 od 0,1 ml do 1 ml z igłą. Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Lek Grastofil jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 i 5 ampułko-strzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Jeśli konieczne, lek Grastofil można rozcieńczać w 5% roztworze glukozy. Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln jednostek (2 mg) na ml. Roztwór należy obejrzeć przed podaniem. Należy stosować tylko klarowne roztwory bez cząstek.

U pacjentów leczonych filgrastymem w stężeniu poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać końcowe stężenie wynoszące 2 mg/ml. Przykład: Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztworu ludzkiej albuminy.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, lek Grastofil wykazuje zgodność ze szkłem i różnymi tworzywami sztucznymi, w tym z PCV, poliolefinami (kopolimer polipropylenu i polietylenu) i polipropylenem.