

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 600 mikrogramom [μg] filgrastymu).

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j. (co odpowiada 300 mikrogramom filgrastymu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub 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 lub infuzji

Przejrysty, 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 neutrofilii (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 neutrofilii 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.

Dawkowanie

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszej dawki produktu leczniczego Grastofil nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilii 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 filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofilii. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilii do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofilii nie jest zalecane.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

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

Po ustąpieniu nadiru neutrofilii dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilii według następującego schematu:

| Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) | Dostosowanie dawki filgrastymu |
|---|--|
| ANC $> 1,0 \times 10^9/L$ przez 3 kolejne dni | Zmniejszyć do 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę) |
| Następnie, jeśli ANC pozostaje $> 1,0 \times 10^9/L$ przez następne 3 kolejne dni | Przerwać podawanie filgrastymu |
| Jeśli ANC zmniejszy się do $< 1,0 \times 10^9/L$ w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami | |

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC)

Pacjenci poddawani leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC

Zalecana dawka filgrastymu 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 leukaferez: 1 lub 2 zabiegi leukaferozy w 5. i 6. dniu, są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferozy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferozy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę), podawana codziennie począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilii oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferozę 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 leukaferoza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferozy.

Zdrowi dawcy przed alogenicznym przeszczepem PBPC

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 10 mikrogramów/kg mc./dobę przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferozę 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.

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

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: Filgrastym należy podawać codziennie, aż liczba neutrofilii 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 neutrofilii 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 neutrofilii 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 filgrastymu w dawkach większych niż 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 mikrogramy/kg mc./dobę) u pacjentów z SCN.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa filgrastymu to 0,1 mln j./kg mc./dobę (1 mikrogram/kg mc./dobę)

podawana codziennie i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j./kg mc./dobę (4 mikrogramy/kg mc./dobę), gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). W badaniach klinicznych u ponad 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 neutrofilów

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. 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 neutrofilów w celu utrzymania liczby neutrofilów 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 częstości podawania leku wynoszącej 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości $ANC >2,0 \times 10^9/L$ może być konieczne długotrwałe podawanie leku.

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 związanym z podawaniem filgrastymu, było w wieku poniżej 18 lat.

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.

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

Sposób podawania

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub alternatywnie codziennie w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Dalsze instrukcje dotyczące rozcieńczania przed infuzją, 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 dożylnie 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. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podawaną podskórnie dawkę wynoszącą 23 mln j./m² pc./dobę (230 mikrogramów/m² pc./dobę) lub raczej 4 do 8,4 mikrogramów/kg mc./dobę.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Filgrastym jest podawany w krótkotrwałej infuzji dożylniej przez 30 minut lub w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej przez 24 godziny, w każdym przypadku po rozcieńczeniu w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

Pacjenci poddawani mobilizacji PBPC

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznym PBPC, zalecana dawka filgrastymu może być podawana codziennie w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego lub w postaci 24-godzinnej ciągłej infuzji podskórnej. W przypadku infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

Pacjenci z SCN

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: Filgrastym należy podawać podskórnie w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Filgrastym należy podawać codziennie.

Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV

W celu odwrócenia neutropenii i utrzymania prawidłowej liczby neutrofilów u pacjentów z zakażeniem HIV, filgrastym podaje się podskórnie.

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

Specjalne ostrzeżenia

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

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

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML)

Wzrost komórek nowotworowych

G-CSF może pobudzać wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działania obserwuje się *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

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

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)].

Inne specjalne środki ostrożności

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

Po podawaniu G-CSF zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowego zapalenia płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej 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 dorosłych (ang. Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Wystąpienie zespołu nieszczelności naczyń włosowatych zostało zaobserwowane po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i charakteryzuje się on 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).

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Po podaniu filgrastymu niezbyt często zgłaszano przypadki powiększenia śledziona i pęknięcia śledziona. Niektóre przypadki pęknięcia śledziona kończyły się zgonem. Osoby przyjmujące filgrastym, zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części ramienia, należy zbadać w kierunku powiększenia śledziona lub pęknięcia śledziona.

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów 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. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, należy przerwać podawanie filgrastymu lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż > 70 x 10⁹/L.

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 chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

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.

Inne specjalne środki ostrożności

Nie zbadano działania filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych. Filgrastym działa głównie na prekursory neutrofilii, powodując zwiększenie liczby neutrofilii. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów neutrofilii 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 PBPC

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, umożliwiająca 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 zmobilizowanych 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 niż to minimum 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. Należy zwrócić 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 pacjentów otrzymujących filgrastym bardzo często zgłaszano małopłytkowość. Z tego powodu należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi.

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. Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości $> 70 \times 10^9/L$. Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy parametrów hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przemijające zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian dla rozwoju nowotworów złośliwych krwi nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferozę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano często, chociaż na ogół przebiegające bezobjawowo powiększenie śledziona i rzadko pęknięcie śledziona. Niektóre przypadki pęknięcia śledziona kończyły się zgonem. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziona (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziona u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia.

U zdrowych dawców często obserwowano duszność, a także inne działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach oraz niedotlenienie krwi), które obserwowano niezbyt często. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc

należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

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

Morfologia krwi

U pacjentów otrzymujących filgrastym często zgłaszano małopłytkowość. Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $< 100\ 000/\text{mm}^3$, należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

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. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać, jeśli wystąpi MDS lub białaczka. 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.

Po podaniu filgrastymu bardzo często zgłaszano przypadki powiększenia śledziona i często zgłaszano przypadki pęknięcia śledziona. Osoby przyjmujące filgrastym, zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części ramienia, należy zbadać w kierunku powiększenia śledziona lub pęknięcia śledziona.

Powiększenie śledziona jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziona u trzydziestu jeden procent (31%) pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a podczas późniejszego okresu leczenia osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego

powiększania śledziony, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz i (lub) białkomocz. 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

Po podaniu filgrastymu często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony. Osoby otrzymujące filgrastym, zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części ramienia, należy zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów 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 produktów leczniczych 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.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

Wszyscy pacjenci

Produkt leczniczy Grastofil zawiera sorbitol (E420) jako substancję pomocniczą w stężeniu wynoszącym 50 mg/ml. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

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

W celu poprawy identyfikacji czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową podawanego produktu leczniczego.

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 neutrofilów 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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania filgrastymu u kobiet w okresie ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży. Badania na szczurach i królikach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono wzrost częstości występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano wad wrodzonych. W przypadku ciąży konieczne jest rozważenie stosunku możliwego zagrożenia dla płodu wynikającego ze stosowania filgrastymu, do oczekiwanych korzyści z leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Wpływ filgrastymu na płodność ludzi jest nieznan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Grastofil ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się ostrożność podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym, leczonych filgrastymem, najczęstszym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, występujący odpowiednio u 10% i u 3% pacjentów.

Zgłaszano również występowanie choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. Graft versus

Host Disease, GvHD).

W mobilizacji PBPC u zdrowych dawców najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy. U dawców obserwowano leukocytozę, a po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy u dawców obserwowano również małopłytkowość. Zgłaszano również występowanie powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony kończyły się zgonem.

U pacjentów z SCN najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z filgrastymem były bóle kości, ogólny ból mięśniowo-szkieletowy i powiększenie śledziony. U pacjentów z neutropenią wrodzoną, leczonych filgrastymem, wystąpiły zespoły mielodysplastyczne (MDS) lub białaczka (patrz punkt 4.4).

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnionego leczenia, jest rzadko występującym (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) zaburzeniem pojawiającym się u pacjentów cierpiących na nowotwory poddawanych chemioterapii oraz zdrowych dawców podczas mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej w następstwie podania czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (patrz punkty 4.4. i 4.8).

W badaniach klinicznych dotyczących podawania filgrastymu pacjentom zakażonym wirusem HIV działaniami niepożądanymi, konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu, były bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kości i ból mięśni.

Tabelaryczny wykaz 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. Dane są przedstawione oddzielnie dla pacjentów z nowotworem złośliwym, dla mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, pacjentów z SCN i pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, odzwierciedlając różne profile działań niepożądanych w tych populacjach.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następujące dane dotyczące częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Pacjenci z nowotworem złośliwym

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------------------|--|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | Pęknięcie śledziony ^a Powiększenie śledziony ^{a, e} Przełom sierpowatokrwinkowy ^a | | |
| Zaburzenia układu immunologiczne | | Nadwrażliwość na lek ^a | Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” ^b | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|--|---|--------------------------|---|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| go | | | | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zmniejszenie łaknienia ^a | | Dna rzekoma ^b | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy ^a | | | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | Niedociśnienie tętnicze | Choroba zarostowa żył ^d Zaburzenia objętości płynów Zespół nieszczelności naczyń włosowatych ^a | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Ból jamy ustnej i gardła ^a Kaszel ^a Duszność | Krwioplucie ^c | Zespół ostrej niewydolności oddechowej ^a Niewydolność oddechowa ^a Obrzęk płuc ^a Śródmiąższowa choroba płuc ^a Nacieki w płucach ^a Krwotok płucny | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka ^a Wymioty ^a Zaparcia ^a Nudności ^a | | | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy | | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|--|--|--------------------------------------|---|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| | Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi | | | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka ^a Łysienie ^a | | Zespół Sweeta Zapalenie naczyń krwionośnych skóry ^a | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśniowo-szkieletowy ^c | | Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Ból podczas oddawania moczu | Nieprawidłowe parametry moczu | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Osłabienie ^a Zmęczenie ^a Zapalenie błony śluzowej ^a | Ból w klatce piersiowej ^a | Ból ^a | | |

^aPatrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku

^bZgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku)

^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

^ePrzypadki obserwowano podczas badań klinicznych filgrastymu

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|--|---|--|---|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Małopłytkowość ^a Leukocytoza ^a | Powiększenie śledziony ^a | Pęknięcie śledziony ^a | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Reakcja anafilaktyczna | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi | Hiperurykemia (zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|--|--|--|--|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia naczyniowe | | | Zespół nieszczelności naczyń włosowatych ^a | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Duszność | Krwotok płucny Krwioplucie Nacieki w płucach Hipoksja | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśniowo-szkieletowy ^b | | Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów | | |

^apatrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku

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

Pacjenci z SCN

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|--|--|---|----------------|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Powiększenie śledziony ^a Niedokrwistość | Pęknięcie śledziony ^a Małopłytkowość ^a | | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hiperurykemia Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi | | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | | | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i | Krwawienie z nosa | | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|---|--|---|----------------|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| śródpiersia | | | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka | | | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Powiększenie wątroby Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi | | | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka | Zapalenie naczyń krwionośnych skóry Łysienie | | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśniowo-szkieletowy ^b Ból stawów | Osteoporoza | | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Krwimocz | Białkomocz | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia | | | |

^aPatrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych

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

Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|---|--|-------------------------------------|----------------|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Powiększenie śledziony ^a | | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśniowo-szkieletowy ^b | | | | |

^aPatrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Po wprowadzeniu leku do obrotu zanotowano 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 leków lub aferezie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworem złośliwym

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią cytotoksyczną. W tych badaniach klinicznych do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów z nowotworem złośliwym otrzymujących filgrastym i chemioterapię oraz placebo i chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i ból.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry u pacjentów leczonych filgrastymem. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym jest nieznan. Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki występowania zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką). Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

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).

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

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.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 4.4). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

U pacjentów z nowotworem złośliwym, leczonych filgrastymem, zgłaszano występowanie dny rzekomej, a częstość występowania oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych to niezbyt często.

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

Po podaniu filgrastymu u pacjentów i zdrowych dawców zgłaszano częste, chociaż na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz niezbyt częste przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony kończyły się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano działania niepożądane dotyczące płuc, takie jak krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksję (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często zgłaszano nasilenie objawów zapalenia stawów.

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 leukaferazy obserwowano u 35% dawców.

Pacjenci z SCN

Do działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, które w niewielu przypadkach może być postępujące, pęknięcie śledziony oraz małopłytkowość (patrz punkt 4.4).

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u $< 2\%$ pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Zapalenie naczyń krwionośnych skóry zgłaszano u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią podczas długotrwałego stosowania.

Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV

U $< 3\%$ pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony. We wszystkich przypadkach powiększenia śledziony u pacjentów zakażonych wirusem HIV badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

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.

SCN u dzieci i młodzieży

Przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy odnotowano u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią otrzymujących długotrwałe leczenie filgrastymem. Częstość oszacowana na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych to „często”.

Inne specjalne populacje

Pacjenci 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 produktu leczniczego Grastofil u pacjentów w podeszłym wieku w innych zarejestrowanych wskazaniach tego leku.

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 neutrofilów 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 neutrofilów ze szpiku kostnego. Grastofil zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów 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 neutrofilów 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 neutrofilów 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 leukaferozach.

Zastosowanie filgrastymu u dorosłych z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC) 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 neutrofilii 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 produktu Grastofil 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 podskórnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych przedklinicznych, mających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt leczniczy, poza podanymi już w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie rozcieńczać produktu leczniczego Grastofil roztworami chlorku sodu.

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

36 miesięcy

Wykazano, że rozcieńczony roztwór 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.

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 produkt Grastofil można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 7 dni. Po upływie tego czasu produktu Grastofil nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Strzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania zawierają jedną lub pięć ampułko-strzykawek po 0,5 ml roztworu Grastofil do wstrzykiwań. 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 (patrz punkt 4.4). Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

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. 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 polipropylemem.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia
Tel: +31 (0)71 565 77 77
Faks: +31 (0)71 565 23 33

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 96 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 960 mikrogramom [μg] filgrastymu).

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln j. (co odpowiada 480 mikrogramom filgrastymu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub 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 lub infuzji

Przejrysty, 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.

Dawkowanie

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszej dawki produktu leczniczego Grastofil nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilii 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 filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofilii. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilii do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofilii nie jest zalecane.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

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

Po ustąpieniu nadiru neutrofilii dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilii według następującego schematu:

| Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) | Dostosowanie dawki filgrastymu |
|--|---|
| 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 filgrastymu |
| Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 ⁹ /L w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami | |

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC)

Pacjenci poddawani leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC

Zalecana dawka filgrastymu 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 leukaferez: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w 5. i 6. dniu, są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę) podawana codziennie począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilii 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.

Zdrowi dawcy przed alogenicznym przeszczepem PBPC

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 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.

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

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: Filgrastym należy podawać codziennie, aż liczba neutrofilii 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 neutrofilii 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 neutrofilii 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 filgrastymu w dawkach większych niż 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 mikrogramy/kg mc./dobę) u pacjentów z SCN.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa filgrastymu to 0,1 mln j./kg mc./dobę (1 mikrogram/kg mc./dobę) podawana codziennie i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j./kg mc./dobę (4 mikrogramy/kg mc./dobę), gdy liczba neutrofilii osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). W badaniach klinicznych u ponad 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 neutrofilii

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilii. 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 neutrofilii w celu utrzymania liczby neutrofilii 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 częstości podawania leku wynoszącej 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC $>2,0 \times 10^9/L$ może być konieczne długotrwałe podawanie leku.

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 związanym z podawaniem filgrastymu, było w wieku poniżej 18 lat.

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.

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

Sposób podawania

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub alternatywnie codziennie w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Dalsze instrukcje dotyczące rozcieńczania przed infuzją, 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 dożylnie 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. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podawaną podskórnie dawkę wynoszącą 23 mln j./m² pc./dobę (230 mikrogramów/m² pc./dobę) lub raczej 4 do 8,4 mikrogramów/kg mc./dobę.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Filgrastym jest podawany w krótkotrwałej infuzji dożylniej przez 30 minut lub w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej przez 24 godziny, w każdym przypadku po rozcieńczeniu w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

Pacjenci poddawani mobilizacji PBPC

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych PBPC, zalecana dawka filgrastymu może być podawana codziennie w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego lub w postaci 24-godzinnej ciągłej infuzji podskórnej. W przypadku infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

Pacjenci z SCN

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: Filgrastym należy podawać podskórnie w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Filgrastym należy podawać codziennie.

Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV

W celu odwrócenia neutropenii i utrzymania prawidłowej liczby neutrofilii u pacjentów z zakażeniem HIV, filgrastym podaje się podskórnie.

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

Specjalne ostrzeżenia

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

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

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML)

Wzrost komórek nowotworowych

G-CSF może pobudzać wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działania obserwuje się *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

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

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)].

Inne specjalne środki ostrożności

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

Po podawaniu G-CSF zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowego zapalenia płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej 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 dorosłych (ang. Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Wystąpienie zespołu nieszczelności naczyń włosowatych zostało zaobserwowane po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i charakteryzuje się on 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).

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Po podaniu filgrastymu niezbyt często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony kończyły się zgonem. Osoby przyjmujące filgrastym, zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części ramienia, należy zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 µg/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. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, należy przerwać podawanie filgrastymu lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $> 70 \times 10^9/L$.

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 chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

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.

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 PBPC

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, umożliwiająca 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 niż to minimum 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. Należy zwrócić 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 pacjentów otrzymujących filgrastym bardzo często zgłaszano małopłytkowość. Z tego powodu należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi.

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. Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości $> 70 \times 10^9/L$. Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy parametrów hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przemijające zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian dla rozwoju nowotworów złośliwych krwi nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferzę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano często, chociaż na ogół przebiegające bezobjawowo powiększenie śledziony i rzadko pęknięcie 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 zdrowych dawców często obserwowano duszność, a także inne działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach oraz niedotlenienie krwi), które obserwowano niezbyt często. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

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

Morfologia krwi

U pacjentów otrzymujących filgrastym często zgłaszano małopłytkowość. Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $< 100\ 000/\text{mm}^3$, należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

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. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykazą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać, jeśli wystąpi MDS lub białaczka. 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.

Po podaniu filgrastymu bardzo często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony i często zgłaszano przypadki pęknięcia śledziony. Osoby przyjmujące filgrastym, zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części ramienia, należy zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Powiększenie śledziony jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u trzydziestu jeden procent (31%) pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a podczas późniejszego okresu leczenia osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz i (lub) białkomocz. 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

Po podaniu filgrastymu często zgłaszano przypadki powiększenia śledziony. Osoby otrzymujące filgrastym, zgłaszające ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części ramienia, należy zbadać w kierunku powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów 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 produktów leczniczych 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.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

Wszyscy pacjenci

Produkt leczniczy Grastofil zawiera sorbitol (E420) jako substancję pomocniczą w stężeniu wynoszącym 50 mg/ml. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

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

W celu poprawy identyfikacji czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową podawanego produktu leczniczego.

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-fluorouracyłem 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 neutrofilii 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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania filgrastymu u kobiet w okresie ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży. Badania na szczurach i królikach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono wzrost częstości występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano wad wrodzonych. W przypadku ciąży konieczne jest rozważenie stosunku możliwego zagrożenia dla płodu wynikającego ze stosowania filgrastymu, do oczekiwanych korzyści z leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Wpływ filgrastymu na płodność ludzi jest nieznan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Grastofil ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się ostrożność podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym, leczonych filgrastymem, najczęstszym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, występujący odpowiednio u 10% i u 3% pacjentów.

Zgłaszano również występowanie choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. Graft versus Host Disease, GvHD).

W mobilizacji PBPC u zdrowych dawców najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy. U dawców obserwowano leukocytozę, a po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy u dawców obserwowano również małopłytkowość. Zgłaszano również występowanie powiększenia śledziona i pęknięcia śledziona. Niektóre przypadki pęknięć śledziona kończyły się

zgonem.

U pacjentów z SCN najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z filgrastymem były ból kości, ogólny ból mięśniowo-szkieletowy i powiększenie śledziony. U pacjentów z neutropenią wrodzoną, leczonych filgrastymem, wystąpiły zespoły mielodysplastyczne (MDS) lub białaczka (patrz punkt 4.4).

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnionego leczenia, jest rzadko występującym (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) zaburzeniem pojawiającym się u pacjentów cierpiących na nowotwory poddawanych chemioterapii oraz zdrowych dawców podczas mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej w następstwie podania czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (patrz punkty 4.4. i 4.8).

W badaniach klinicznych dotyczących podawania filgrastymu pacjentom zakażonym wirusem HIV działaniami niepożądanymi, konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu były bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kości i ból mięśni.

Tabelaryczny wykaz 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. Dane są przedstawione oddzielnie dla pacjentów z nowotworem złośliwym, dla mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, pacjentów z SCN i pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, odzwierciedlając różne profile działań niepożądanych w tych populacjach.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następujące dane dotyczące częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nie znana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Pacjenci z nowotworem złośliwym

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|--|----------------------------|-----------------------------------|--|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | Pęknięcie śledziony ^a Powiększenie śledziony ^a Przełom sierpowatok rwinkowy ^a | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość na lek ^a | Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” ^b | | |
| Zaburzenia metabolizmu i | Zwiększenie stężenia kwasu | | Dna rzekoma ^b | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|---|--|--------------------------|---|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| odżywiania | <p>moczowego we krwi</p> <p>Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi</p> <p>Zmniejszenie łaknienia^a</p> | | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy ^a | | | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | Niedociśnienie tętnicze | <p>Choroba zarostowa żył^d</p> <p>Zaburzenia objętości płynów</p> <p>Zespół nieszczelności naczyń włosowatych^a</p> | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <p>Ból jamy ustnej i gardła^a</p> <p>Kaszel^a</p> <p>Duszność</p> | Krwioplucie ^e | <p>Zespół ostrej niewydolności oddechowej^a</p> <p>Niewydolność oddechowa^a</p> <p>Obrzęk płuc^a</p> <p>Śródmiąższowa choroba płuc^a</p> <p>Nacieki w płucach^a</p> <p>Krwotok płucny</p> | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | <p>Biegunka^a</p> <p>Wymioty^a</p> | | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|--|---|--------------------------------------|---|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| | Zaparcia ^a Nudności ^a | | | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi | | | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka ^a Łysienie ^a | | Zespół Sweeta Zapalenie naczyń krwionośnych skóry ^a | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśniowo-szkieletowy ^c | | Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Ból podczas oddawania moczu | Nieprawidłowe w parametry moczu | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Oslabienie ^a Zmęczenie ^a Zapalenie błony śluzowej ^a | Ból w klatce piersiowej ^a | Ból ^a | | |

^aPatrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku

^bZgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku)

^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

^ePrzypadki obserwowano podczas badań klinicznych filgrastymu

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Małopłytkowość ^a | Powiększenie śledziony ^a | Pęknięcie śledziony ^a | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|--|--|--|--|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| | Leukocytoza ^a | | | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Reakcja anafilaktyczna | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi | Hiperurykemia (zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | | | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | Zespół nieszczelności naczyń włosowatych ^a | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Duszność | Krwotok płucny Krwioplucie Nacieki w płucach Hipoksja | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśniowo-szkieletowy ^b | | Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów | | |

^apatrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku

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

Pacjenci z SCN

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|--|---|---|----------------|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Powiększenie śledziony ^a Niedokrwistość | Pęknięcie śledziony ^a Małopłytkowość ^a | | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hiperurykemia Zmniejszenie stężenia glukozy | | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|---|--|---|----------------|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| | we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi | | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | | | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienie z nosa | | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka | | | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Powiększenie wątroby Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi | | | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka | Zapalenie naczyń krwionośnych skóry Łysienie | | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśniowo-szkieletowy ^b Ból stawów | Osteoporoza | | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Krwimocz | Białkomocz | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia | | | |

^aPatrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych

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

Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|---|-----------------------|-------------------------------------|----------------|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Powiększenie śledziony ^a | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | | | | |
|---|--|--------|----------------|--------|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśniowo-szkieletowy ^b | | | | |

^aPatrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Po wprowadzeniu leku do obrotu zanotowano 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 leków lub aferezie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworem złośliwym

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią cytotoksyczną. W tych badaniach klinicznych do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów z nowotworem złośliwym otrzymujących filgrastym i chemioterapię oraz placebo i chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i ból.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry u pacjentów leczonych filgrastymem. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym jest nieznan. Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki występowania zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką). Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

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).

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

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.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 4.4). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

U pacjentów z nowotworem złośliwym, leczonych filgrastymem, zgłaszano występowanie dny rzekomej, a częstość występowania oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych to niezbyt często.

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

Po podaniu filgrastymu u pacjentów i zdrowych dawców zgłaszano częste, chociaż na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz niezbyt częste przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony kończyły się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano działania niepożądane dotyczące płuc, takie jak krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksję (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często zgłaszano nasilenie objawów zapalenia stawów.

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 leukaferazy obserwowano u 35% dawców.

Pacjenci z SCN

Do działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, które w niewielu przypadkach może być postępujące, pęknięcie śledziony oraz małopłytkowość (patrz punkt 4.4).

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u $< 2\%$ pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Zapalenie naczyń krwionośnych skóry zgłaszano u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią podczas długotrwałego stosowania.

Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV

U $< 3\%$ pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony. We wszystkich przypadkach powiększenia śledziony u pacjentów zakażonych wirusem HIV badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

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.

SCN u dzieci i młodzieży

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

podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych to „często”.

Inne specjalne populacje

Pacjenci 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 produktu leczniczego Grastofil u pacjentów w podeszłym wieku w innych zarejestrowanych wskazaniach tego leku.

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 neutrofilów 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 glikoproteina regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Grastofil zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów 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 neutrofilów 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 neutrofilów 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 umożliwiało 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 leukaferozach.

Zastosowanie filgrastymu u dorosłych z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) 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 neutrofilów 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 produktu Grastofil 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

Brak danych przedklinicznych, mających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt leczniczy, poza podanymi już w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie rozcieńczać produktu leczniczego Grastofil roztworami chlorku sodu.

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

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

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

Wykazano, że rozcieńczony roztwór 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.

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 produkt Grastofil można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 7 dni. Po upływie tego czasu produktu Grastofil nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Strzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania zawierają jedną lub pięć ampułko-strzykawkę po 0,5 ml roztworu Grastofil do wstrzykiwań. 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 (patrz punkt 4.4). Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

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. Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j. (2 µg) na ml.

Przed zastosowaniem należy obejrzeć 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 polipropylemem.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia
Tel: +31 (0)71 565 77 77
Faks: +31 (0)71 565 23 33

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ
SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI
CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY
(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 (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

Apotex Nederland B.V.
Bio Science park
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holandia

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**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I 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.

Jeżeli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raport należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grastofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda strzykawka 0,5 ml zawiera 30 mln j. filgrastymu (0,6 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampulko-strzykawka (0,5 ml)
5 ampulko-strzykawk (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

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

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):

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

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Grastofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
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

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grastofil 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda strzykawka 0,5 ml zawiera 48 mln j. filgrastymu (0,96 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampulko-strzykawka (0,5 ml)
5 ampulko-strzykawk (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

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

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):

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

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Grastofil 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
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 (0,6 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce filgrastym

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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, pielęgniarki lub farmaceuty.
- 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

Co to jest lek Grastofil

Lek Grastofil zawiera substancję czynną, filgrastym. Filgrastym jest białkiem wytwarzanym przez bakterie zwane *Escherichia coli* metodą rekombinacji DNA. Filgrastym należy do grupy białek zwanych cytokinami i jest bardzo podobny do naturalnego białka (czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów [G-CSF]) wytwarzanego przez organizm człowieka. Filgrastym pobudza szpik kostny (tkankę produkującą komórki krwi) do wytwarzania większej liczby białych krwinek, które pomagają organizmowi w zwalczaniu zakażeń.

W jakim celu stosuje się lek Grastofil

Lekarz zalecił lek Grastofil w celu zwiększenia wytwarzania białych krwinek przez organizm. Lekarz poinformuje pacjenta z jakiego powodu powinien stosować lek Grastofil. Lek Grastofil jest stosowany w kilku różnych przypadkach, takich jak:

- chemioterapia,
- przeszczep szpiku kostnego,
- ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek)
- neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV,
- mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej (w celu pobudzenia komórek macierzystych, aby wniknęły do krwi i gromadziły się w celu wykorzystania podczas

przeszczepu szpiku kostnego).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Grastofil

Kiedy nie stosować leku Grastofil

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) 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:

- jeśli u pacjenta występuje osteoporoza (utrata wapnia z kości, co powoduje, że stają się one słabe i kruche),
- jeśli u pacjenta występuje jakakolwiek inna choroba (zwłaszcza jeżeli pacjent podejrzewa u siebie zakażenie),
- jeśli u pacjenta występuje kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu. Może to być spowodowane zaburzeniami płuc (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”),
- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (dziedziczne zaburzenie krwi, które dotyczy czerwonych krwinek),

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia lekiem Grastofil, jeśli:

- 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 niezwykłych krwawień lub siniaków (mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi (małopłytkowość) z mniejszą zdolnością krzepnięcia krwi).

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

W trakcie stosowania leku Grastofil należy regularnie wykonywać badania krwi w celu oceny liczby neutrofilów i innych krwinek białych we krwi. Umożliwi to lekarzowi stwierdzić, w jakim stopniu leczenie jest skuteczne oraz czy należy je kontynuować.

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.

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

Lek Grastofil a inne leki

Nie należy stosować leku Grastofil w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem i 24 godzin po zakończeniu zabiegu chemioterapii.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym lekach wydawanych bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Nie badano stosowania leku Grastofil u kobiet w ciąży. Ważne jest, by poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę, ponieważ lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować tego leku. Grastofil może mieć wpływ na zdolność do zajścia w ciążę lub utrzymania ciąży.

Nie wolno stosować tego leku w okresie karmienia piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia zmęczenia, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Grastofil

Ten lek zawiera sorbitol. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów (fruktozy), pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku. Ten lek zawiera również mniej niż 1 mmol sodu (0,035 mg sodu) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Grastofil

Lek Grastofil należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka leku Grastofil zależy od rodzaju leczonej choroby oraz od masy ciała pacjenta.

Dawkowanie

Lek Grastofil i neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) związana z chemioterapią

Zazwyczaj stosowana dawka to 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kilogramów dawka dobową wynosi 30 milionów jednostek (300 mikrogramów). Leczenie lekiem Grastofil zwykle trwa około 14 dni. Jednak w niektórych rodzajach chorób może być konieczne dłuższe leczenie, trwające do około jednego miesiąca.

Lek Grastofil i przeszczep szpiku kostnego

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę, podawane w infuzji. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kg dawka dobową wynosi 60 milionów jednostek (600 mikrogramów). Zazwyczaj pierwszą dawkę leku Grastofil otrzymuje się co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po otrzymaniu przeszczepu szpiku kostnego. Następnie, lekarz zaleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia oraz czas trwania leczenia.

Lek Grastofil i ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek)

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1,2 miliona jednostek (12 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę podawane w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Następnie lekarz zaleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia lekiem Grastofil i określić najlepszą dawkę dla danego pacjenta. W leczeniu neutropenii konieczne jest długotrwałe leczenie lekiem Grastofil.

Lek Grastofil i neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,1 miliona jednostek (1 mikrogram) do 0,4 miliona jednostek (4 mikrogramy) na kilogram masy ciała na dobę. Lekarz będzie zalecał badania krwi w regularnych odstępach czasu, aby ocenić skuteczność leczenia lekiem Grastofil. Jeżeli liczba białych krwinek powróci do normy, możliwe jest podawanie leku rzadziej niż raz na dobę. W celu utrzymania prawidłowej liczby białych krwinek we krwi może być konieczne długotrwałe stosowanie leku Grastofil.

Lek Grastofil i przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej (komórki macierzyste pobierane z krwi do użycia w przeszczepie szpiku kostnego)

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla siebie, zazwyczaj stosowana dawka wynosi od 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1 miliona jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Grastofil będzie trwać do 2 tygodni. Lekarz będzie kontrolował wyniki badań krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla innej osoby, zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Grastofil trwa 4 do 5 dni. Lekarz będzie wykonywał regularne badania krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

Sposób podawania

Lek podaje się we wstrzyknięciu albo w infuzji dożylniej iv. (kroplówka), albo we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) do tkanki znajdującej się pod skórą.

W przypadku pacjentów otrzymujących lek we wstrzyknięciu podskórnym lekarz może zasugerować, aby pacjent nauczył się samodzielnego wykonywania wstrzyknięć. Lekarz lub pielęgniarka poinformuje pacjenta, jak należy to zrobić (patrz poniżej informacje na temat instrukcji wstrzykiwania leku Grastofil). Nie należy próbować samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia bez wcześniejszego szkolenia. Niektóre z niezbędnych informacji podane są na końcu tej ulotki, jednak w celu odpowiedniego leczenia danej choroby konieczna jest ścisła i stała współpraca pacjenta z lekarzem.

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 ampułkostrzykawką 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 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?

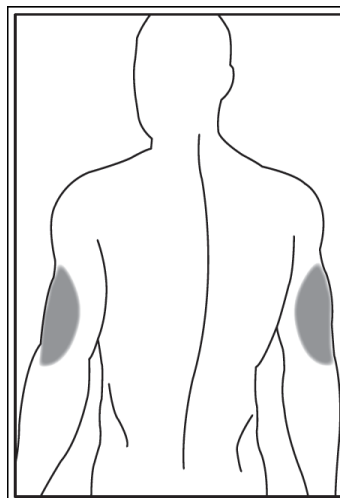
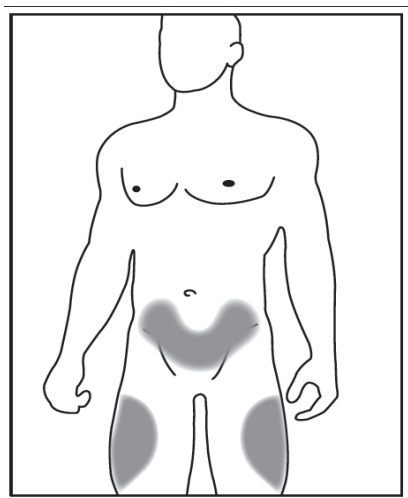
Przed wstrzyknięciem leku Grastofil należy wykonać następujące czynności:

1. Aby uniknąć wygięcia igły, delikatnie zdjąć osłonę z igły bez obracania nią.
2. Nie należy dotykać igły ani naciskać tłoka.
3. W ampulko-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. Ampulko-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.

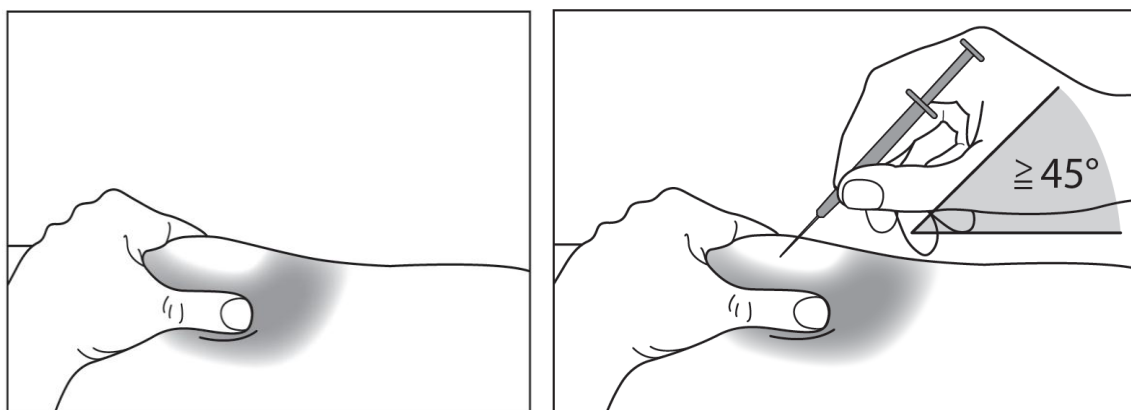
Pacjent może zmieniać miejsce wstrzyknięcia, jeśli zauważy, że miejsce wstrzyknięcia jest zaczerwienione lub bolesne.



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.
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

Jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Grastofil, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Grastofil

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia. Należy skontaktować się z lekarzem w celu omówienia, kiedy należy wstrzyknąć następną dawkę leku.

Przerwanie stosowania leku Grastofil

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać stosowanie leku Grastofil. Leczenie może składać się z kilku cykli podawania leku Grastofil.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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). Nadwrażliwość występuje często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności z oddychaniem (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). ARDS występuje niezbyt często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części ramienia, ponieważ mogą występować zaburzenia śledziona (powiększenie śledziona (splenomegalia) lub pęknięcie śledziona);
- jeśli 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).
- jeśli 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 występującego niezbyt często zaburzenia (występujące u maksymalnie 1 na 100 osób), zwanego zespołem nieszczelności naczyń włosowatych, powodującego przeciekanie krwi z małych naczyń krwionośnych do ciała i wymagającego pilnej pomocy medycznej.

Bardzo 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 i 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 bardzo często obserwowane jest zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza) i zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Będzie to kontrolowane przez lekarza.

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

Bardzo częste działania niepożądane (obserwowane częściej niż u 1 na 10 osób przyjmujących lek Grastofil):

u pacjentów z nowotworem złośliwym

- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy
- ból w jamie ustnej i ból gardła
- kaszel
- biegunka
- wymioty
- zaparcia
- nudności
- wysypka skórna
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)
- ogólne osłabienie
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie błony śluzowej)
- zadyszka (duszność)

u zdrowych dawców komórek macierzystych

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)
- zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza)
- ból głowy
- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)

u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

- powiększenie śledziona (splenomegalia)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- ból głowy
- krwawienia z nosa
- biegunka

- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka skórna
- ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)
- bóle stawów

u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV

- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)

Częste działania niepożądane (obserwowane częściej niż u 1 na 100 osób przyjmujących lek Grastofil):

u pacjentów z nowotworem złośliwym

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość na lek)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie)
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- odkrztuszanie krwi (krwiopłucie)

u zdrowych dawców komórek macierzystych

- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zadyszka (duszność)
- powiększenie śledziony (splenomegalia)

u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

- pęknięcie śledziony
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry (zapalenie naczyń skórnych)
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- obecność krwi w moczu (krwiomocz)
- ból w miejscu wstrzyknięcia

u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV

- powiększenie śledziony (splenomegalia)

Niezbyt częste działania niepożądane (obserwowane częściej niż u 1 na 1 000 osób przyjmujących lek Grastofil):

u pacjentów z nowotworem złośliwym

- pęknięcie śledziony
- powiększenie śledziony (splenomegalia)
- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (przełom sierpowatokrwinkowy)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”)
- ból i obrzęk stawów podobny jak w dnie moczanowej (rzekoma dna moczanowa)
- ciężkie zapalenie płuc powodujące trudności z oddychaniem (zespół ostrej niewydolności oddechowej)
- płuca nie pracują jak powinny, powodując duszność (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiaższowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- śliwkowego koloru, wypukłe, bolesne zmiany na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, występujące z gorączką (zespół Sweeta)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry (zapalenie naczyń skórnych)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowe zmiany parametrów moczu

- ból
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- zmiana sposobu regulacji płynów w organizmie, co może powodować obrzęki

u zdrowych dawców komórek macierzystych

- pęknięcie śledziony
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- krwawienie w płucach (krwotok płucny)
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- brak wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów

u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

- obecność białka w moczu (białkomocz)

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

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.

Lek Grastofil można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo przez okres do 7 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 7 dni, nie należy używać i należy je usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

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

Nie należy nakładać osłonki na zużyte igły, ponieważ może dojść do przypadkowego ukłucia. 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. Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln jednostek (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada 0,6 mg/ml.
- Pozostałe składniki to kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Grastofil i co zawiera opakowanie

Lek Grastofil to przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań lub infuzji 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-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia
Tel: +31 (0)71 565 77 77
Faks: +31 (0)71 565 23 33

Wytwórca

Apotex Nederland B.V.
Bio Science park
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holandia

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

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Česká republika

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

Danmark

PharmaCoDane ApS
Tlf: +45/44.85.99.99

Deutschland

cell pharm GmbH

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Malta

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49/6101.603.0

Nederland

Centrafarm BV

Tel. +49/6101.30.42.0

Eesti

STADA Arzneimittel AG

Tel:+49/6101.603.0

Ελλάδα

Rafarm S.A

Τηλ:+30/2106776550

España

Laboratorio STADA S.L.

Tel: +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS

Tél:+33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o

Tel: +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.

Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími:+49/6101.603.0

Italia

CRINOS S.p.A.

Tel: +39/02-89.421721

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG

Tel:+49/6101.603.0

Tel: +31/7650.81.000

Norge

STADA Arzneimittel AG

Tlf:+49/6101.603.0

Österreich

STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.

Tel:+43/1-367.85.85.0

Polska

STADA Poland Sp. z.o o.

Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

Apotex Europe B.V.

Tel:(31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG

Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.

Tel:+ 386/1-589.67.10

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.

Tel: +421/2-5262.1933

Suomi

Oy STADA Pharma Ab

Puh/Tel: +358/207.416.888

Sverige

PharmaCoDane ApS

Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

Thornton & Ross Ltd.

Tel:+44/1484-842.217

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

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 czynników wzrostu kolonii granulocytów, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji pacjenta nazwę produktu leczniczego (Grastofil) 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 polipropylem.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Grastofil 48 mln j./0,5 ml (0,96 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce filgrastym

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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, pielęgniarki lub farmaceuty.
- 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

Co to jest lek Grastofil

Lek Grastofil zawiera substancję czynną, filgrastym. Filgrastym jest białkiem wytwarzanym przez bakterie zwane *Escherichia coli* metodą rekombinacji DNA. Filgrastym należy do grupy białek zwanych cytokinami i jest bardzo podobny do naturalnego białka (czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów [G-CSF]) wytwarzanego przez organizm człowieka. Filgrastym pobudza szpik kostny (tkankę produkującą komórki krwi) do wytwarzania większej liczby białych krwinek, które pomagają organizmowi w zwalczaniu zakażeń.

W jakim celu stosuje się lek Grastofil

Lekarz zalecił lek Grastofil w celu zwiększenia wytwarzania białych krwinek przez organizm. Lekarz poinformuje pacjenta z jakiego powodu powinien stosować lek Grastofil. Lek Grastofil jest stosowany w kilku różnych przypadkach, takich jak:

- chemioterapia,
- przeszczep szpiku kostnego,
- ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek)
- neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV,
- mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej (w celu pobudzenia komórek macierzystych, aby wniknęły do krwi i gromadziły się w celu wykorzystania podczas

przeszczepu szpiku kostnego).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Grastofil

Kiedy nie stosować leku Grastofil

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) 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:

- jeśli u pacjenta występuje osteoporoza (utrata wapnia z kości, co powoduje, że stają się one słabe i kruche),
- jeśli u pacjenta występuje jakakolwiek inna choroba (zwłaszcza jeżeli pacjent podejrzewa u siebie zakażenie),
- jeśli u pacjenta występuje kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu. Może to być spowodowane zaburzeniami płuc (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”),
- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (dziedziczne zaburzenie krwi, które dotyczy czerwonych krwinek),

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia lekiem Grastofil, jeśli:

- 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 niezwykłych krwawień lub siniaków (mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi (małopłytkowość) z mniejszą zdolnością krzepnięcia krwi).

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

W trakcie stosowania leku Grastofil należy regularnie wykonywać badania krwi w celu oceny liczby neutrofilów i innych krwinek białych we krwi. Umożliwi to lekarzowi stwierdzić, w jakim stopniu leczenie jest skuteczne oraz czy należy je kontynuować.

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.

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

Lek Grastofila inne leki

Nie należy stosować leku Grastofil w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem i 24 godzin po zakończeniu zabiegu chemioterapii.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym lekach wydawanych bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Nie badano stosowania leku Grastofil u kobiet w ciąży. Ważne jest, by poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę, ponieważ lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować tego leku. Grastofil może mieć wpływ na zdolność do zajścia w ciążę lub utrzymania ciąży.

Nie wolno stosować tego leku w okresie karmienia piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia zmęczenia, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Grastofil

Ten lek zawiera sorbitol. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów (fruktozy), pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku. Ten lek zawiera również mniej niż 1 mmol sodu (0,035 mg sodu) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Grastofil

Lek Grastofil należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka leku Grastofil zależy od rodzaju leczzonej choroby oraz od masy ciała pacjenta.

Dawkowanie

Lek Grastofil i neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) związana z chemioterapią

Zazwyczaj stosowana dawka to 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kilogramów dawka dobową wynosi 30 milionów jednostek (300 mikrogramów). Leczenie lekiem Grastofil zwykle trwa około 14 dni. Jednak w niektórych rodzajach chorób może być konieczne dłuższe leczenie, trwające do około jednego miesiąca.

Lek Grastofil i przeszczep szpiku kostnego

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę, podawane w infuzji. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kg dawka dobową wynosi 60 milionów jednostek (600 mikrogramów). Zazwyczaj pierwszą dawkę leku Grastofil otrzymuje się co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po otrzymaniu przeszczepu szpiku kostnego. Następnie, lekarz zaleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia oraz czas trwania leczenia.

Lek Grastofil i ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek)

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1,2 miliona jednostek (12 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę podawane w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Następnie lekarz zaleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia lekiem Grastofil i określić najlepszą dawkę dla danego pacjenta. W leczeniu neutropenii konieczne jest długotrwałe leczenie lekiem Grastofil.

Lek Grastofil i neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) u pacjentów z

zakażeniem wirusem HIV

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,1 miliona jednostek (1 mikrogram) do 0,4 miliona jednostek (4 mikrogramy) na kilogram masy ciała na dobę. Lekarz będzie zalecał badania krwi w regularnych odstępach czasu, aby ocenić skuteczność leczenia lekiem Grastofil. Jeżeli liczba białych krwinek powróci do normy, możliwe jest podawanie leku rzadziej niż raz na dobę. W celu utrzymania prawidłowej liczby białych krwinek we krwi może być konieczne długotrwałe stosowanie leku Grastofil.

Lek Grastofil i przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej (komórki macierzyste pobierane z krwi do użycia w przeszczepie szpiku kostnego)

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla siebie, zazwyczaj stosowana dawka wynosi od 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1 miliona jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Grastofil będzie trwać do 2 tygodni. Lekarz będzie kontrolował wyniki badań krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla innej osoby, zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Grastofil trwa 4 do 5 dni. Lekarz będzie wykonywał regularne badania krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

Sposób podawania

Lek podaje się we wstrzyknięciu albo w infuzji dożylniej iv. (kroplówka), albo we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) do tkanki znajdującej się pod skórą.

W przypadku pacjentów otrzymujących lek we wstrzyknięciu podskórnym lekarz może zasugerować, aby pacjent nauczył się samodzielnego wykonywania wstrzyknięć. Lekarz lub pielęgniarka poinformuje pacjenta, jak należy to zrobić (patrz poniżej informacje na temat instrukcji wstrzykiwania leku Grastofil). Nie należy próbować samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia bez wcześniejszego szkolenia. Niektóre z niezbędnych informacji podane są na końcu tej ulotki, jednak w celu odpowiedniego leczenia danej choroby konieczna jest ścisła i stała współpraca pacjenta z lekarzem.

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 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?

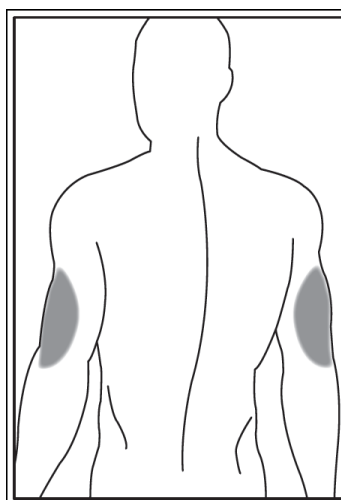
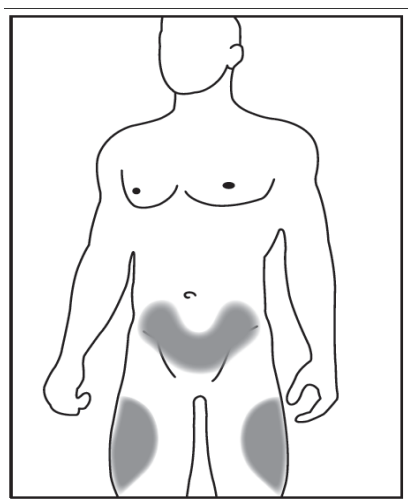
Przed wstrzyknięciem leku Grastofil należy wykonać następujące czynności:

1. Aby uniknąć wygięcia igły, delikatnie zdjąć osłonę z igły bez obracania nią.
2. Nie należy dotykać igły ani naciskać tłoka.
3. W ampulko-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. Ampulko-strzykawka jest gotowa do użycia.

W jakie miejsce należy wstrzyknąć lek?

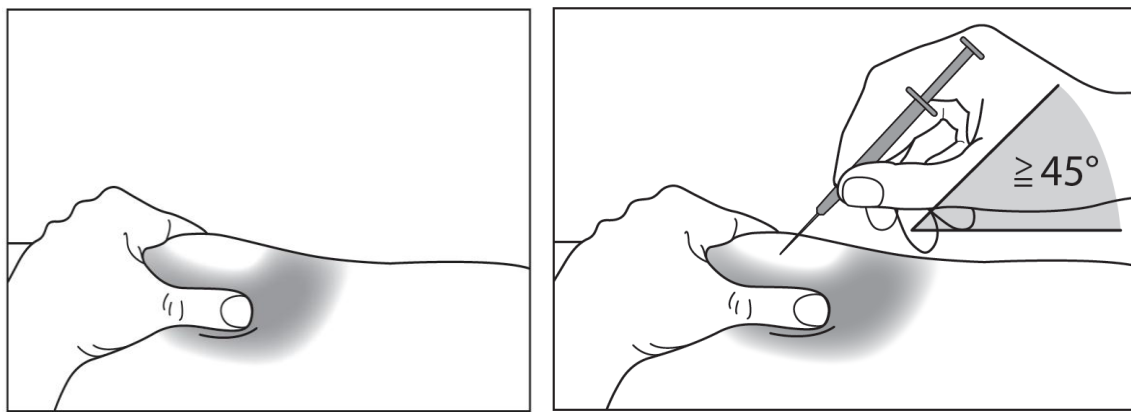
Najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia są górna część ud i brzuch. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramienia.

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.
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

Jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Grastofil, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Grastofil

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia. Należy skontaktować się z lekarzem w celu omówienia, kiedy należy wstrzyknąć następną dawkę leku.

Przerwanie stosowania leku Grastofil

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać stosowanie leku Grastofil. Leczenie może składać się z kilku cykli podawania leku Grastofil.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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). Nadwrażliwość występuje często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności z oddychaniem (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). ARDS występuje niezbyt często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrzem lub ból w górnej części ramienia, ponieważ mogą występować zaburzenia śledziony (powiększenie śledziony (splenomegalia) lub pęknięcie śledziony).
- jeśli 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).
- jeśli 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 występującego niezbyt częstozaburzenia

(występujące maksymalnie 1 na 100 osób), zwanego zespołem nieszczelności naczyń włosowatych, powodującego przeciekanie krwi z małych naczyń krwionośnych do ciała i wymagającego pilnej pomocy medycznej.

Bardzo 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 i 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 bardzo często obserwowane jest zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza) i zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Będzie to kontrolowane przez lekarza.

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

Bardzo częste działania niepożądane (obserwowane u częściej niż u 1 na 10 osób przyjmujących lek Grastofil):

u pacjentów z nowotworem złośliwym

- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy
- ból w jamie ustnej i ból gardła
- kaszel
- biegunka
- wymioty
- zaparcia
- nudności
- wysypka skórna
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)
- ogólne osłabienie
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie błony śluzowej)
- zadyszka (duszność)

u zdrowych dawców komórek macierzystych

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)
- zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza)
- ból głowy
- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)

u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

- powiększenie śledziony (splenomegalia)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- ból głowy
- krwawienia z nosa
- biegunka
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka skórna

- ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)
- bóle stawów

u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV

- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)

Częste działania niepożądane (obserwowane u częściej niż u 1 na 100 osób przyjmujących lek Grastofil):

u pacjentów z nowotworem złośliwym

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość na lek)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie)
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)

u zdrowych dawców komórek macierzystych

- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zadyszka (duszność)
- powiększenie śledziony (splenomegalia)

u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

- pęknięcie śledziony
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry (zapalenie naczyń skórnych)
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- obecność krwi w moczu (krwiomocz)
- ból w miejscu wstrzyknięcia

u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV

- powiększenie śledziony (splenomegalia)

Niezbyt częste działania niepożądane (obserwowane u częściej niż u 1 na 1 000 osób przyjmujących lek Grastofil):

u pacjentów z nowotworem złośliwym

- pęknięcie śledziony
- powiększenie śledziony (splenomegalia)
- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (przełom sierpowatokrwinkowy)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”)
- ból i obrzęk stawów podobny jak w dnie moczanowej (rzekoma dna moczanowa)
- ciężkie zapalenie płuc powodujące trudności z oddychaniem (zespół ostrej niewydolności oddechowej)
- 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)
- śliwkowego koloru, wypukłe, bolesne zmiany na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, występujące z gorączką (zespół Sweeta)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry (zapalenie naczyń skórnych)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowe zmiany parametrów moczu
- ból
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba

- zarostowały)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- zmiana sposobu regulacji płynów w organizmie, co może powodować obrzęki

u zdrowych dawców komórek macierzystych

- pęknięcie śledziony
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- krwawienie w płucach (krwotok płucny)
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- brak wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów

u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

- obecność białka w moczu (białkomocz)

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

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.

Lek Grastofil można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo przez okres do 7 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 7 dni, nie należy używać i należy je usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

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

Nie należy nakładać osłonki na zużyte igły, ponieważ może dojść do przypadkowego ukłucia. 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. Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln jednostek (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada 0,96 mg/ml.
- Pozostałe składniki to kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Grastofil i co zawiera opakowanie

Lek Grastofil to przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań lub infuzji 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-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia
Tel: +31 (0)71 565 77 77
Faks: +31 (0)71 565 23 33

Wytwórca

Apotex Nederland B.V.
Bio Science park
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holandia

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

België/Belgique/Belgien
Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

България
STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

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

Danmark
PharmaCoDane ApS
Tlf: +45/44.85.99.99

Deutschland
cell pharm GmbH
Tel. +49/6101.30.42.0

Lietuva
STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

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

Magyarország
STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Malta
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49/6101.603.0

Nederland
Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Ελλάδα

Rafarm S.A
Τηλ:+30/2106776550

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

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

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Tel:+ 386/1-589.67.10

Slovenská republika

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

Suomi

Oy STADA Pharma Ab
Puh/Tel: +358/207.416.888

Sverige

PharmaCoDane ApS
Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

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 czynników wzrostu kolonii granulocytów, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji pacjenta nazwę produktu leczniczego (Grastofil) 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 polipropylem.