

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Grastofil 30 MU/0,5 ml, injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 60 milionů jednotek (MU) (odpovídá 600 mikrogramům [μg]) filgrastimum.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 MU (odpovídá 300 mikrogramům) filgrastimum v 0,5 ml injekčního nebo infuzního roztoku.

Filgrastim je rekombinantní methionyl faktorů stimulujícího kolonie lidských granulocytů produkovaný v *Escherichia coli* (BL21) rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infuzní roztok

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Grastofil je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně, u kterých je zvažováno zvýšené riziko těžké prodloužené neutropenie. Bezpečnost a účinnost přípravku Grastofil jsou podobné u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Přípravek Grastofil je indikován k mobilizaci progenitorových buněk z periferní krve (PBPC).

Dlouhodobé podávání přípravku Grastofil je indikováno ke zvýšení počtu neutrofilů a snížení četnosti výskytu a doby trvání infekčních komplikací u dětí nebo dospělých s těžkou kongenitální, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií, kteří mají absolutní počet neutrofilů ($\text{ANC} \leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$) a závažné nebo recidivující infekce v anamnéze.

Přípravek Grastofil je určen k léčbě perzistentní neutropenie ($\text{ANC} \leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacientů s pokročilou formou HIV infekce pro snížení rizika bakteriálních infekcí v případě, kdy nejsou vhodné jiné možnosti léčby neutropenie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Grastofil smí být prováděna pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou faktorem stimulujícím kolonie granulocytů (G-CSF) a hematologické zkušenosti a které má potřebné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferézy je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto oboru přijatelné zkušenosti a které umí správně provádět monitorování hemopoetických progenitorových buněk.

Dávkování

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den). První dávka přípravku Grastofil nesmí být podána dříve než za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii.

Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů (tzv. nadir) a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozmezí. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávaná doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukční a konsolidační léčbě akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použité cytotoxické chemoterapie.

U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií lze v typickém případě pozorovat přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1-2 dny po zahájení terapie filgrastimem. Pro setrvalou terapeutickou odpověď se však podávání filgrastimu nemá ukončit dříve, než je překonán očekávaný nadir neutrofilů a než se počet neutrofilů vrátí do normálního rozmezí. Předčasné přerušení terapie filgrastimem před dobou očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů se nedoporučuje.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den). První dávka filgrastimu má být podávána nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a alespoň 24 hodin po infuzi kostní dřeně.

Po překonání nadiru neutrofilů je třeba vytitrovat denní dávku filgrastimu v závislosti na odpovědi neutrofilů takto:

Absolutní počet neutrofilů (ANC)	Úprava dávky filgrastimu
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l po dobu 3 po sobě následujících dní	Snížit na 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den)
Poté, jestliže ANC zůstává > 1 x 10 ⁹ /l po další 3 po sobě následující dni	Ukončit podávání filgrastimu
Jestliže ANC v průběhu léčby poklesne na < 1,0 x 10 ⁹ /l, znovu zvyšte dávku filgrastimu podle výše uvedeného postupu.	

Mobilizace progenitorových buněk v periferní krvi (PBPC)

Pacienti, kteří podstupují myelosupresivní nebo myeloablativní léčbu následovanou autologní transplantací PBPC

Doporučená dávka samostatně podávaného filgrastimu k mobilizaci PBPC je 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den) po 5-7 po sobě následujících dní. Načasování leukaferézy: lze provést 1 nebo 2 leukaferézy 5. a 6. den, což často dostačuje. Někdy mohou být nutné další leukaferézy. Filgrastim by měl být podáván až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den) podávaných od prvního dne po ukončení chemoterapie až do doby, kdy již je překročen očekávaný nadír neutrofilů a kdy se počet neutrofilů navrátil do normálního rozmezí. Leukaferéza je třeba provádět v období, kdy se ANC zvyšuje z $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientů, kteří nepodstoupili extenzivní chemoterapii, často dostačuje jediná leukaferéza. Někdy se doporučují další leukaferézy.

Normální dárce před alogenní transplantací PBPC

K mobilizaci PBPC u normálních dárců se filgrastim podává v dávce 10 mikrogramů/kg/den po dobu 4-5 po sobě následujících dní. Leukaferéza by měla být zahájena 5. den a má pokračovat do 6. dne, pokud je to nutné k odběru 4×10^6 buněk CD34⁺/kg tělesné hmotnosti příjemce.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Kongenitální neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 1,2 MU/kg/den (12 mikrogramů/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Idiopatická nebo cyklická neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Úprava dávkování: Filgrastim by měl být podáván denně, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty více než $1,5 \times 10^9/l$ a dokud na těchto hodnotách nemůže být udržen. Po dosažení odpovědi je třeba stanovit nejnižší účinnou dávku k udržení tohoto počtu neutrofilů. Pro udržení přiměřeného počtu neutrofilů je nutné dlouhodobé každodenní podávání. Po jednom až dvou týdnech léčby se počáteční dávka může zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na pacientově odpovědi. Pak lze dávku individuálně upravovat každé 1-2 týdny tak, aby se udržel průměrný počet neutrofilů mezi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rychlejší zvyšování dávky lze zvážit u pacientů s těžkými infekcemi. V klinických studiích 97% pacientů, kteří na léčbu reagovali, dosáhlo kompletní odpovědi při dávkách $\leq 2,4$ MU/kg/den (24 mikrogramů/kg/den). Dlouhodobá bezpečnost podávání filgrastimu v dávkách vyšších než 2,4 MU/kg/den (24 mikrogramů/kg/den) u pacientů se závažnou chronickou neutropenií nebyla stanovena.

Pacienti s infekcí HIV

Pro dosažení zvratu neutropenie

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 0,1 MU/kg/den (1 mikrogram/kg/den) podávaná denně s titrací až do maxima 0,4 MU/kg/den (4 mikrogramy/kg/den), dokud není dosaženo normálního počtu neutrofilů a dokud nemůže být tento počet zachován ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických studiích více než 90% pacientů odpovídalo na tyto dávky a dosáhlo reverze neutropenie v mediánu 2 dní. U malého počtu pacientů ($< 10\%$) byly k dosažení reverze neutropenie nutné dávky až do 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den).

Pro udržení normálních počtů neutrofilů

Po dosažení zvratu neutropenie je třeba stanovit minimální účinnou dávku pro udržení normálního počtu neutrofilů. Doporučuje se úprava počáteční dávky na podávání dávky 30 MU/den (300 mikrogramů/den) obden. V závislosti na pacientově ANC může být nutná další úprava dávky k udržení počtu neutrofilů na úrovni $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla nutná dávka 30 MU/den (300 mikrogramů/den) 1-7 dní v týdnu, aby se ANC udržel na $> 2,0 \times 10^9/l$, s mediánem frekvence dávkování 3 dny v týdnu. Pro udržení $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ může být potřebné dlouhodobé podávání.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

Klinické studie s filgrastimem se sice zúčastnil menší počet pacientů v pokročilém věku, ale zvláštní studie nebyly provedeny v této skupině, a proto nemohou být stanovena žádná specifická doporučení pro dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin/jater

Studie filgrastimu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater ukazují, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil jako u normálních jedinců. Za těchto okolností není nutná úprava dávek.

Pediatričtí pacienti se závažnou chronickou neutropenií a nádorovým onemocněním

Šedesát pět procent pacientů léčených podáváním filgrastimu v programu klinického hodnocení při závažné chronické neutropenii bylo mladších než 18 let.

Údaje získané z klinických studií u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů je stejné jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

Způsob podání

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Filgrastim lze podávat denně jako subkutánní injekci nebo denně jako 30minutovou intravenózní infuzi ředěnou roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok). Další pokyny k ředění roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok) před infuzí viz bod 6.6. Ve většině případů se dává přednost subkutánnímu podání. Studie s podáním jedné dávky naznačuje, že při intravenózním podání se může zkrátit trvání účinku. Klinický význam tohoto nálezu pro podávání více dávek není jasný. Volba způsobu podání by měla záležet na individuálních klinických okolnostech. V randomizovaných klinických studiích byla používána podkožní dávka 23 MU/m²/den (230 mikrogramů/m²/den) nebo spíše 4-8,4 mikrogramů/kg/den.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Filgrastim se podává jako intravenózní krátkodobá 30minutová infuze nebo jako subkutánní nebo intravenózní 24hodinová kontinuální infuze, ve všech případech po naředění ve 20 ml roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztoku). Další pokyny k ředění roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok) před infuzí viz bod 6.6.

Pacienti s mobilizací PBPC

K mobilizaci PBPC u pacientů podstupujících myelosupresivní nebo myeloablativní terapii následovanou autologní transplantací PBPC může být podávána doporučená dávka filgrastimu jako jedna subkutánní injekce denně nebo jako 24hodinová subkutánní kontinuální infuze. Pro infuze by se filgrastim měl naředit ve 20 ml roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok). Další pokyny k ředění roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok) před infuzí viz bod 6.6.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Kongenitální, idiopatická nebo cyklická neutropenie: Filgrastim by měl být podáván subkutánně v jedné dávce nebo rozděleně. Filgrastim by měl být podáván denně.

Pacienti infikovaní HIV

Pro dosažení zvratu neutropenie a udržování normálního počtu neutrofilů u pacientů s HIV infekcí je filgrastim podáván subkutánně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec zavedených režimů dávkování.

Filgrastim se nesmí podávat pacientům se závažnou kongenitální neutropenií, u nichž se rozvine leukémie nebo kteří mají známky rozvoje leukémie.

Zvláštní opatření u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML)

Růst maligních buněk

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk *in vitro* a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo s chronickou myeloidní leukémií nebyly stanoveny. Použití filgrastimu v těchto případech proto není indikováno. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

Protože údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukémií jsou omezené, je třeba filgrastim těmto pacientům podávat opatrně. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s *de novo* akutní myeloidní leukémií ve věku < 55 let s příznivými cytogenetickými parametry [t (8; 21), t (15; 17) a inv (16)] nebyly stanoveny.

Jiná zvláštní opatření

Monitorování kostní denzity může být indikováno u pacientů s osteoporotickými chorobami kostí, kteří jsou kontinuálně léčeni filgrastimem déle než 6 měsíců.

Po podání G-CSF byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, zejména intersticiální pneumonie. U pacientů s nedávným výskytem plicních infiltrátů nebo pneumonie v anamnéze může být riziko vyšší. Vznik známek plicního onemocnění, jako jsou kašel, horečka a dušnost, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením plicních funkcí mohou být prvními známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Adult Respiratory Distress Syndrome). V těchto případech je třeba léčbu filgrastimem přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Syndrom kapilárního úniku byl pozorován po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, a je charakterizován hypotenzí, hypoalbuminemií, otokem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se objeví příznaky syndromu kapilárního úniku musí být pečlivě sledováni a musí přijímat standardní protišoková opatření, která mohou zahrnovat potřebu intenzivní péče (viz bod 4.8).

Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

Po podání filgrastimu byly hlášeny případy splenomegalie a ruptury sleziny méně často. Některé

případy ruptury sleziny byly smrtelné. Jedinci léčení filgrastimem, kteří hlásí bolesti v levém nadbříšku a/nebo v horní části levého ramene, musí být vyšetřeni kvůli zvětšení sleziny nebo její ruptuře.

Leukocytóza

Počty bílých krvinek $100 \times 10^9/l$ nebo vyšší byly pozorovány u méně než 5% pacientů léčených filgrastimem v dávkách vyšších než 0,3 MU/kg/den (3 mikrogramy/kg/den). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo přičíst tomuto stupni leukocytózy. Se zřetelem k možným rizikům spojeným se závažnou leukocytózou je však třeba v průběhu terapie filgrastimem počet leukocytů v pravidelných intervalech sledovat. Jestliže počty leukocytů převýší hodnotu $50 \times 10^9/l$ po očekávaném nadíru, je nutno léčbu filgrastimem okamžitě přerušit. V průběhu podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC je však třeba podávání filgrastimu přerušit nebo snížit dávkování, jestliže počty leukocytů vystoupí nad $> 70 \times 10^9/l$.

Rizika spojená se zvýšenými dávkami chemoterapie

Zvláštní opatrnosti je třeba při léčení pacientů vysokými dávkami chemoterapeutik, protože zlepšení výsledků léčby nádorů nebylo prokázáno a zvýšené dávky chemoterapeutik mohou vést ke zvýšeným projevům toxicity, včetně toxických účinků na srdce a plíce a účinků neurologických a dermatologických (viz informace o předepisování jednotlivých použitých chemoterapeutik).

Léčba samotným filgrastimem nevyklučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivní chemoterapií. V případě možné léčby vyššími dávkami chemoterapeutik (např. plnými dávkami v předepsaném léčebném schématu) může být u pacienta zvýšeno riziko trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelně kontrolovat počet krevních destiček a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat podávání jednoho chemoterapeutika nebo kombinace chemoterapeutik, o nichž je známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Bylo prokázáno, že použití filgrastimem mobilizovaných PBPC snižuje stupeň a dobu trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

Jiná zvláštní opatření

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženými počty myeloidních progenitorových buněk nebyly studovány. Filgrastim primárně působí na prekuzory neutrofilů, takže se jeho účinek projeví zvýšením počtu neutrofilů. Proto u pacientů se sníženým počtem prekuzorů může být odpověď neutrofilů slabší (např. u pacientů léčených extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u pacientů s kostní dřeně infiltrovanou tumorem).

Občas byly u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik následovanými transplantací hlášeny cévní poruchy včetně venookluzivního onemocnění a poruchy objemu tekutin.

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod 4.8 and 5.1). Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými abnormálními nálezy při kostních skenech. To je třeba zvážit při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

Zvláštní opatření u pacientů podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace PBPC

Nejsou k dispozici žádná prospektivně randomizovaná srovnání dvou doporučených metod mobilizace (samotný filgrastim nebo filgrastim v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) u téže populace pacientů. Vzhledem ke stupni proměnlivosti mezi jednotlivými pacienty a laboratorními vyšetřeními buněk CD34⁺ je přímé srovnání mezi různými studii obtížné. Proto je obtížné

doporučit optimální metodu. O výběru metody mobilizace je nutno uvažovat v souvislosti s celkovými cíli léčby u jednotlivých pacientů.

Předchozí expozice cytotoxickým látkám

U pacientů, kteří podstoupili velmi extenzivní myelosupresivní terapii, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg) ani ke zrychlení obnovy krevních destiček na stejnou úroveň.

Některé cytotoxické látky vykazují obzvláštní toxicitu vůči hemopoetickým progenitorovým buňkám a mohou nepříznivě ovlivnit mobilizaci progenitorových buněk. Pokud jsou látky, jako např. melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina, dlouhodobě podávány před pokusy o mobilizaci progenitorových buněk, mohou výtěžek progenitorových buněk snížit. Ukázalo se však, že podávání melfalanu, karboplatiny nebo karmustinu (BCNU) spolu s filgrastimem je efektivní pro mobilizaci progenitorových buněk. Jestliže se předpokládá, že bude provedena transplantace progenitorových buněk z periferní krve, doporučuje se naplánovat mobilizaci kmenových buněk v časné fázi léčebného schématu pacienta. Zvláštní pozornost je potřeba věnovat počtu progenitorových buněk mobilizovaných u těchto pacientů před nasazením vysokých dávek chemoterapeutik. Jestliže výtěžky nejsou přiměřené podle kritérií uvedených výše, je třeba uvažovat o alternativních způsobech léčby nevyžadujících podporu progenitorových buněk.

Hodnocení výtěžků progenitorových buněk

Při hodnocení počtu progenitorových buněk získaných u pacientů léčených filgrastimem je třeba věnovat zvláštní pozornost metodě kvantifikace. Výsledky stanovení počtu buněk CD34⁺ pomocí průtokové cytometrie jsou rozdílné v závislosti na přesnosti použité metodologie, a proto je třeba interpretovat opatrně doporučení ohledně jejich počtů vycházejících ze studií provedených jinými laboratořemi.

Statistická analýza vztahu mezi počtem reinfundovaných buněk CD34⁺ a rychlostí obnovy krevních destiček po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálního výtěžku $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg vychází z publikovaných zkušeností o případech, kdy bylo dosaženo přiměřené hematologické úpravy. Zdá se, že výtěžky vyšší než tento minimální výtěžek korelují s rychlejší obnovou, nižší výtěžky korelují s pomalejší obnovou.

Zvláštní opatření u normálních dárců podstupujících mobilizaci progenitorových buněk v periferní krvi

Mobilizace PBPC nepřináší normálním dárcům přímý klinický prospěch a má se o ní uvažovat pouze pro potřebu alogenní transplantace kmenových buněk.

O mobilizaci PBPC se má uvažovat pouze u dárců s normálními klinickými a laboratorními kritérii vhodnosti pro dárce kmenových buněk. Zvláštní pozornost je nutno věnovat hematologickým hodnotám a infekčním nemocem. Bezpečnost a účinnost filgrastimu nebyla stanovena u normálních dárců ve věku do 16 let nebo nad 60 let.

U pacientů léčených filgrastimem byla velmi často hlášena trombocytopenie. Počet trombocytů je proto třeba pečlivě sledovat.

Po podávání filgrastimu a po leukaferéze byla u 35% studovaných osob pozorována přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$). Mezi těmito případy byly dva, kdy byl hlášen počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, který byl přiřítán leukaferéze. Jestliže je zapotřebí více než jedna leukaferéza, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům s počtem trombocytů před leukaferézou $< 100 \times 10^9/l$. Obecně se aferéza nesmí provádět při počtu trombocytů $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza se nesmí provádět u dárců, kteří užívají antikoagulantia, nebo kteří mají poruchy

hemostázy. Podávání filgrastimu se musí přerušit nebo se musí snížit dávkování, jestliže se počty leukocytů zvýší na $> 70 \times 10^9/l$. Dárce, kteří dostávají G-CSF k mobilizaci PBPC, je třeba pravidelně sledovat, dokud se hematologické ukazatele nevrátí k normě.

U normálních dárců byly po použití G-CSF pozorovány přechodné cytogenetické abnormality. Význam těchto změn pro vývoj hematologických malignit není znám. Riziko vzniku maligního myeloidního klonu však nelze vyloučit. Doporučuje se, aby centra provádějící aferézu systematicky dokumentovala a sledovala dárce kmenových buněk po dobu nejméně 10 let, aby bylo zajištěno sledování dlouhodobé bezpečnosti přípravku.

U zdravých dárců i u pacientů byly po podávání G-CSF hlášeny časté, ale obvykle asymptomatické případy splenomegalie, a méně časté případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné. Proto je nutno pečlivě sledovat velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). U dárců anebo pacientů, kteří hlásí bolesti v levém nadbříšku nebo v horní části levého ramena, je třeba pomýšlet na diagnózu ruptury sleziny.

U normálních dárců byla často hlášena dušnost, jiné plicní nežádoucí účinky (hemoptýza, plicní krvácení, plicní infiltráty, a hypoxie) byly hlášeny méně často. V případě podezření nebo potvrzení plicních nežádoucích účinků je třeba zvážit přerušeni léčby filgrastimem a poskytnout patřičnou lékařskou péči.

Zvláštní opatření u příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem

Aktuální údaje naznačují, že imunologické interakce mezi alogenním štěpem PBPC a příjemcem mohou být ve srovnání s transplantací kostní dřeně spojeny se zvýšeným rizikem akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD).

Zvláštní opatření u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

Hodnoty krevního obrazu

U pacientů léčených filgrastimem byla často hlášena trombocytopenie. Počty trombocytů je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Je třeba zvážit intermitentní přerušování léčby nebo snížení dávky filgrastimu u pacientů, u nichž se vyvinula trombocytopenie, tj. s počty destiček opakovaně $< 100\,000/mm^3$.

Mohou se vyskytovat i jiné změny krevního obrazu, včetně anémie a přechodného zvýšení progenitorů myeloidních buněk, což vyžaduje pečlivé sledování krevního obrazu.

Transformace na leukémii nebo myelodysplastický syndrom

Je třeba věnovat zvláštní pozornost rozlišení diagnózy závažné chronické neutropenie od ostatních poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplazie a myeloidní leukémie. Před zahájením léčby je nutno vyšetřit kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a stanovením počtu trombocytů, vyhodnotit morfolologii kostní dřeně a karyotyp.

V klinickém hodnocení pacientů se závažnou chronickou neutropenií léčených filgrastimem se s nízkou četností (přibližně 3%) vyvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie. Tento vývoj byl pozorován pouze u pacientů s kongenitální neutropenií. MDS a leukémie jsou přirozené komplikace tohoto onemocnění a jejich souvislost s terapií filgrastimem je nejistá. U podskupiny přibližně 12 % pacientů, jejichž cytogenetické vyšetření bylo za výchozího stavu normální, byly později při rutinním opakovaném vyšetření nalezeny abnormality včetně monosomie 7. chromozomu. Jestliže se u pacientů se závažnou chronickou neutropenií vyvinou cytogenetické abnormality, je třeba pečlivě zvážit rizika a přínosy dalšího podávání filgrastimu; léčba filgrastimem se musí přerušit, objeví-li se MDS nebo leukémie. V současné době není jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů se závažnou chronickou neutropenií predisponuje pacienty k cytogenetickým abnormalitám, k transformaci v MDS nebo leukémii. Doporučuje se provádět morfologická a cytogenetická vyšetření kostní dřeně u pacientů v pravidelných intervalech (přibližně každých 12

měsíci).

Jiná zvláštní opatření

Je třeba vyloučit příčiny přechodné neutropenie, jako jsou například virové infekce.

Po podání filgrastimu byly hlášeny případy splenomegalie velmi často a případy ruptury sleziny často. Jedinci léčení filgrastimem, kteří hlásí bolesti v levém nadbřišku a/nebo v horní části levého ramene, musí být vyšetřeni kvůli zvětšení sleziny nebo její ruptuře.

Přímým účinkem léčby filgrastimem je splenomegalie. U 31% pacientů ve studiích byla zdokumentována hmatná splenomegalie. Ke zvětšení objemu, měřenému radiograficky, docházelo hned na začátku terapie filgrastimem a během léčby mělo tendenci k postupné stabilizaci. Bylo zjištěno, že snížení dávek zpomalilo nebo zastavilo progresi zvětšování sleziny; u 3% pacientů byla nutná splenektomie. Velikost sleziny je třeba pravidelně hodnotit. Vyšetření břicha palpací by mělo dostatečně ke zjištění abnormálního zvětšení objemu sleziny.

U malého počtu pacientů se objevila hematurie/proteinurie. Je třeba sledovat výskyt těchto příhod pomocí pravidelného vyšetření moči.

Bezpečnost a účinnost přípravku u novorozenců a pacientů s autoimunitní neutropenií nebyly stanoveny.

Zvláštní opatření u pacientů s infekcí HIV

Po podání filgrastimu byly hlášeny často případy splenomegalie. Jedinci léčení filgrastimem, kteří hlásí bolesti v levém nadbřišku a/nebo v horní části levého ramene, musí být vyšetřeni kvůli zvětšení sleziny nebo její ruptuře.

Hodnoty krevního obrazu

ANC je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Někteří pacienti mohou na úvodní dávku filgrastimu reagovat velmi rychle a značným zvýšením počtu neutrofilů. Doporučuje se během prvních 2 až 3 dnů podávání filgrastimu měřit ANC denně. Potom se doporučuje měřit ANC minimálně dvakrát týdně po dobu prvních dvou týdnů a poté v průběhu udržovací léčby jednou týdně nebo jednou za dva týdny. V průběhu intermitentního dávkování 30 MU/den (300 mikrogramů/den) filgrastimu se mohou u pacientů objevit značné výkyvy v hodnotách ANC. Aby se zjistila minimální hodnota ANC neboli nadir u pacienta, doporučuje se odebírat vzorky krve pro určení ANC bezprostředně před plánovanou dávkou filgrastimu.

Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčivých přípravků

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivními léčivými přípravky. V případě možné léčby vyššími dávkami nebo větším počtem těchto léčivých přípravků spolu s léčbou filgrastimem může být u pacienta zvýšeno riziko vývoje trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelné sledování krevního obrazu (viz výše).

Infekce a maligní onemocnění způsobující myelosupresi

Neutropenie může být vyvolána oportunními infekcemi infiltrujícími kostní dřeň, jako je například komplex *Mycobacterium avium*, nebo malignitami infiltrujícími kostní dřeň, například lymfomem. U pacientů se známou infiltrací kostní dřene infekcemi nebo malignitou je potřeba kromě podávání filgrastimu pro léčbu neutropenie zvážit vhodnou léčbu základního onemocnění. Účinky filgrastimu na neutropenii vyvolanou infekcí nebo malignitou infiltrující kostní dřeň nebyly dostatečně stanoveny.

Zvláštní opatření při srpkovité anémii

U pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny při užívání filgrastimu krize srpkovité anémie, v některých případech smrtelné. Při zvažování použití filgrastimu u pacientů se srpkovitou anémií by lékaři měli postupovat opatrně a až po pečlivém zhodnocení možných rizik a přínosů.

Všichni pacienti

Grastofil obsahuje jako pomocnou látku sorbitol (E420) v koncentraci 50 mg/ml. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Chránič jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Za účelem lepší výsledovatelnosti faktorů stimulujících růst kolonií granulocytů (G-CSF) je nutno do lékařské dokumentace pacienta zřetelně uvést obchodní název podávaného přípravku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného týž den jako myelosupresivní cytotoxická chemoterapie nebyly definitivně stanoveny. Vzhledem k citlivosti rychle se dělicích myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii se nedoporučuje použití filgrastimu v době 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a 5-fluorouracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena.

Možné interakce s jinými hemopoetickými růstovými faktory a cytokiny dosud nebyly v klinických hodnoceních studovány.

Protože lithium zvyšuje uvolňování neutrofilů, je pravděpodobné, že lithium zesiluje účinek filgrastimu. Ačkoli tato interakce nebyla dosud formálně studována, není k dispozici důkaz, že by byla škodlivá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost filgrastimu nebyla u těhotných žen stanovena. Podle údajů v literatuře byl u těhotných žen prokázán průchod filgrastimu placentou. Studie na potkanech a králících neprokázaly, že filgrastim je teratogenní. U králíků byl pozorován zvýšený výskyt ztráty embrya, ale nebyly pozorovány malformace. V těhotenství musí být zváženo možné riziko použití filgrastimu pro plod s ohledem na očekávaný terapeutický přínos.

Kojení

Není známo, zda se filgrastim vylučuje do lidského mateřského mléka. Použití filgrastimu u kojících žen se nedoporučuje.

Fertilita

Vliv filgrastimu na fertilitu u člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Grastofil má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení auta nebo obsluze strojů se doporučuje zachovávat opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

V klinických hodnoceních pacientů se zhoubnými nádory léčených filgrastimem byly nejčastějším nežádoucím účinkem muskuloskeletální bolesti, které byly u 10% pacientů mírné a u 3% střední intenzity.

Byla rovněž hlášena reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD).

Při mobilizaci PBPC u normálních dárců byly nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem muskuloskeletální bolesti. U dárců byla pozorována leukocytóza a po podávání filgrastimu a leukaferéze byla u dárců rovněž pozorována trombocytopenie. Také byly hlášeny splenomegalie a ruptura sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů se závažnou chronickou neutropenií, které bylo možno přičíst filgrastimu, byly bolesti kostí, celkové muskuloskeletální bolesti a splenomegalie. U pacientů s kongenitální neutropenií léčených filgrastimem se rozvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie (viz bod 4.4).

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě pozdní léčby život ohrožující, byl hlášen méně často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) u pacientů s rakovinou podstupujících chemoterapii a u zdravých dárců podstupujících mobilizaci periferních progenitorových buněk po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (viz bod 4.4 a podbod C bodu 4.8).

V klinických hodnoceních s podáváním filgrastimu pacientům s infekcí HIV byly jedinými nežádoucími účinky, které byly soustavně pokládány za související s léčbou filgrastimem, muskuloskeletální bolesti, bolesti kostí a bolesti svalů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje v níže uvedených tabulkách popisují nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a spontánně. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Údaje jsou uváděny samostatně pro pacienty s nádorovým onemocněním, pro normální dárce s mobilizací PBPC, pacienty se závažnou chronickou neutropenií a pacienty s HIV, což odráží odlišné profily nežádoucích účinků u těchto populací.

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z následujících údajů o frekvenci:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné: $< 1/10000$

Není známo: nelze odhadnout z dostupných údajů.

Pacienti s nádorovým onemocněním

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			Ruptura sleziny ^a Splenomegalie ^{a,e}		

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
			Krize srpkovité anémie ^a		
Poruchy imunitního systému		Hypersensitivita na léčivou látku ^a	Reakce štetu proti hostiteli ^b		
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená kyselina močová v krvi Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi Snížená chuť k jídlu ^a		Pseudodna ^b		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a				
Cévní poruchy		Hypotenze	Venookluzivní onemocnění ^d Poruchy objemu tekutin Syndrom kapilárního úniku ^a		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest ^a Kašel ^a Dušnost	Hemoptýza ^e	Syndrom akutní dechové tísně ^a Respirační selhání ^a Plicní edém ^a Intersticiální plicní nemoc ^a Plicní infiltráty ^a Krvácení do plic		
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^a Zvracení ^a Zácpa ^a Nevolnost ^a				
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená gama-glutamyltransferáza v krvi				

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
	Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi				
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ^a Alopecie ^a		Sweetův syndrom Kožní vaskulitida ^a		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^c		Exacerbace revmatoidní artritidy		
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie	Močové abnormality		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie ^a Únava ^a Zánět sliznic ^a	Bolesti na hrudníku ^a	Bolest ^a		

^aViz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků

^bU pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny reakce štetu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků)

^cZahrnuje bolesti kostí, bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti svalů, bolesti v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti hrudníku, bolesti šíje

^dPo uvedení na trh byly pozorovány případy při podávání filgrastimu pacientům, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

^eByly pozorovány případy v klinických hodnoceních s filgrastimem

Mobilizace PBPC u normálních dárců

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ^a Leukocytóza ^a	Splenomegalie ^a	Ruptura sleziny ^a		
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	Hyperurikémie (zvýšená kyselina močová v krvi)		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy				
Cévní poruchy			Syndrom kapilárního úniku ^a		
Respirační,		Dušnost	Krvácení do		

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
hrudní a mediastinální poruchy			plic Hemoptýza Plicní infiltráty Hypoxie		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená aspartátaminotransferáza		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^b		Zhoršení revmatoidní artritidy		

^aviz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků

^bZahrnuje bolesti kostí, bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti svalů, bolesti v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti hrudníku, bolesti šije

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Splenomegalie ^a Anémie	Ruptura sleziny ^a Trombocytopenie ^a			
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperurikémie Snížení glukózy v krvi Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe				
Gastrointestinální poruchy	Průjem				
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatomegalie Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi				
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Kožní vaskulitida Alopecie			
Poruchy svalové a kosterní soustavy	Muskuloskeletální bolesti ^b	Osteoporóza			

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
a pojivové tkáně	Artralgie				
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie	Proteinurie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě vpichu			

^aViz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků

^bZahrnuje bolesti kostí, bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti svalů, bolesti v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti hrudníku, bolesti šije

Pacienti s infekcí HIV

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Splenomegalie ^a			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^b				

^aViz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků

^bZahrnuje bolesti kostí, bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti svalů, bolesti v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti hrudníku, bolesti šije

Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

Případy syndromu kapilárního úniku byly hlášeny v postmarketingovém prostředí s použitím faktoru stimulujícího kolonie granulocytů. K tomu došlo obecně u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním a sepsí, kteří užívali větší množství chemoterapeutických léků nebo prodělávali aferézu (viz bod 4.4).

Pacienti s nádorovým onemocněním

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických hodnoceních filgrastim nezvyšoval incidenci nežádoucích účinků souvisejících s cytotoxickou chemoterapií. V těchto klinických hodnoceních mezi nežádoucí účinky hlášené se stejnou četností u pacientů s nádorovým onemocněním léčených filgrastimem/chemoterapií a placebem/chemoterapií patřily nevolnost a zvracení, alopecie, průjem, únava, anorexie, zánět sliznic, bolesti hlavy, kašel, kožní vyrážka, bolesti na hrudníku, generalizovaná slabost, bolest v krku, zácpa a bolest.

U pacientů léčených filgrastimem byla po uvedení na trh hlášena kožní vaskulitida. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů užívajících filgrastim není znám. Z údajů z klinických hodnocení se odhaduje, že výskyt byl méně častý.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní dermatózy). Z údajů z klinických hodnocení se odhaduje, že výskyt byl méně častý.

V klinických hodnoceních a po uvedení na trh byly v některých případech hlášeny plicní nežádoucí účinky, jako například intersticiální plicní nemoc, plicní edém a plicní infiltráty, v některých případech s následným respiračním selháním nebo se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), které mohou vést k úmrtí (viz bod 4.4).

Po podání filgrastimu byly hlášeny případy splenomegalie a ruptury sleziny méně často. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné (viz bod 4.4)

U pacientů se na začátku léčby filgrastimem nebo v jejím průběhu v klinických hodnoceních a po uvedení na trh vyskytovaly hypersenzitivní reakce, jako je anafylaxe, vyrážka, kopřivka, angioedém, dušnost a hypotenze. Obecně byly hlášeny častěji po intravenózním podání. V některých případech se příznaky po opětovném podání objevily znovu, což svědčí pro příčinnou souvislost. Filgrastim by měl být trvale vysazen u pacientů, u nichž se objevily závažné alergické reakce.

Po uvedení na trh byly hlášeny u pacientů se srpkovitou anémií ojedinělé případy krize srpkovité anémie (viz bod 4.4). Z údajů získaných v klinických hodnoceních se odhaduje, že výskyt byl méně častý.

U pacientů se zhoubnými nádory léčených filgrastimem byla zaznamenána pseudodna. Z údajů z klinických hodnocení se odhaduje, že výskyt byl méně častý.

Mobilizace PBPC u normálních dárců

U zdravých dárců i u pacientů byly po podávání filgrastimu hlášeny časté, ale obvykle asymptomatické případy splenomegalie, a méně časté případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné (viz bod 4.4).

Byly hlášeny nežádoucí plicní příhody, jako je například hemoptýza, krvácení do plic, plicní infiltráty, dušnost a hypoxie (viz bod 4.4).

Méně často byly hlášeny exacerbace artritických příznaků.

Po podání filgrastimu byla u 41% dárců pozorována leukocytóza (počet bílých krvinek $> 50 \times 10^9/l$) a přechodná trombocytopenie (počet krevních destiček $< 100 \times 10^9/l$) a leukaferéza byla uváděna u 35% dárců.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Mezi nežádoucí účinky patří splenomegalie, která v menším počtu případů může být progresivní, ruptura sleziny a trombocytopenie (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, které možná souvisely s léčbou filgrastimem a v typickém případě se vyskytovaly u $< 2\%$ pacientů se závažnou chronickou neutropenií, byly reakce v místě injekce, bolesti hlavy, hepatomegalie, artralgie, alopecie, osteoporóza a vyrážka.

Kožní vaskulitida byla při dlouhodobém užívání hlášena u 2 % pacientů se závažnou chronickou neutropenií.

Pacienti s infekcí HIV

U $< 3\%$ pacientů bylo uváděno, že splenomegalie souvisela s léčbou filgrastimem. Ve všech případech zvětšení sleziny u pacientů infikovaných HIV bylo při fyzikálním vyšetření zjištěno, že toto zvětšení je mírné nebo střední a klinický průběh byl benigní; u žádného pacienta nebyla stanovena diagnóza hypersplenismu a žádný pacient nepodstoupil splenektomii. Protože splenomegalie je běžný nález u pacientů s infekcí HIV a vyskytuje se v různém stupni u většiny pacientů s AIDS, souvislost s léčbou filgrastimem není jasná.

Pediatrická populace

Údaje získané z klinických studií s filgrastimem u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií, což nenaznačuje žádné rozdíly ve farmakokinetice filgrastimu související s věkem. Jedinou shodně hlášenou nežádoucí příhodou byla bolest svalů a kostí, která se neliší od zkušenosti u dospělé populace.

Dětsí pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Případy snížené denzity kostí a osteoporózy byly hlášeny u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií, kteří podstupovali chronickou léčbu filgrastimem. Frekvence je stanovena jako "častá" z klinických studií.

Jiné zvláštní populace

Starší pacienti

Žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti nebyly pozorovány mezi subjekty nad 65 let ve srovnání s mladšími dospělými (> 18 let) léčenými cytotoxickou chemoterapií a v klinické praxi nebyly zjištěny rozdíly v odpovědích mezi staršími a mladšími dospělými pacienty. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyhodnocení použití přípravku Grastofil u starších osob pro jiné schválené indikace přípravku Grastofil.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem Grastofil nebyly stanoveny. Ukončení léčby filgrastimem obvykle vede k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% během 1 až 2 dní, s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, faktory stimulující kolonie, ATC kód: L03AA02
Grastofil je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamické účinky

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje produkci a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeni. Přípravek Grastofil, který obsahuje r-metHuG-CSF (filgrastim), vyvolává během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi a mírné zvýšení monocytů. U některých pacientů se závažnou chronickou neutropenií může filgrastim také vyvolat mírné zvýšení počtu cirkulujících eosinofilů a bazofilů nad výchozí hodnoty; někteří z těchto pacientů mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před léčením. Zvýšení počtu neutrofilů je při doporučeném dávkování závislé na dávce. Neutrofilie vytvářené v odpovědi na filgrastim mají normální nebo zvýšenou funkci, jak se ukázalo v

testech chemotaktických a fagocytárních funkcí. Po ukončení léčby filgrastimem dochází během 1 až 2 dní k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

Použití filgrastimu u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií významně snižuje incidenci, závažnost a trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Terapie filgrastimem významně zkracuje trvání febrilní neutropenie, podávání antibiotik a hospitalizaci po indukční chemoterapii pro akutní myeloidní leukémii nebo po myeloablativní léčbě s následnou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a zdokumentovaných infekcí nebyla snížena v žádné z těchto skupin pacientů. Trvání horečky u pacientů s myeloablativní terapií s následnou transplantací kostní dřeně nebylo zkráceno.

Použití filgrastimu, buď samotného, anebo po chemoterapii, mobilizuje hemopoetické kmenové buňky do periferní krve. Tyto autologní PBPC lze odebrat a infundovat zpět po terapii vysokými dávkami cytotoxických látek, a to buď namísto transplantace kostní dřeně, anebo jako její doplněk. Infúze PBPC urychluje obnovu krvetvorby snížením trvání rizika krvácivých komplikací a snížením potřeby transfuzí trombocytů. U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem docházelo k významně rychlejšímu hematologickému zotavení, což v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně vedlo k významnému zkrácení doby do obnovy hodnot trombocytů bez podpory.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící užívání G-CSF po transplantaci alogenní kostní dřeně u pacientů s akutní leukémií naznačila při podání G-CSF zvýšené riziko reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), mortality související s léčbou (TRM, treatment related mortality) a mortality. V samostatné mezinárodní retrospektivní studii u pacientů s akutní a chronickou myeloidní leukémií nebyl prokázán žádný vliv na riziko reakce štěpu proti hostiteli, mortalitu související s léčbou ani na mortalitu. Metaanalýza studií alogenní transplantace, včetně výsledků 9 prospektivních randomizovaných klinických hodnocení, 8 retrospektivních studií a 1 studie s kontrolovanými případy, nezjistila žádný vliv na riziko akutní reakce štěpu proti hostiteli, chronické reakce štěpu proti hostiteli ani na časnou mortalitu související s léčbou.

Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a mortality související s léčbou (TRM) po léčbě G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Délka trvání studie	N	Akutní GvHD II. – IV. stupně	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Mezinárodní retrospektivní studie (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analýza obsahuje studie zahrnující transplantaci kostní dřeně během tohoto období; některé studie použily GM-CSF

^b Analýza zahrnuje pacienty, kteří během tohoto období obdrželi transplantaci kostní dřeně

Použití filgrastimu pro mobilizaci PBPC u normálních dárců před transplantací alogenních PBPC

U normálních dárců dávka 10 mikrogramů/kg/den podávaná subkutánně v průběhu 4-5 po sobě následujících dnů umožňuje odběr $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg příjemcovy tělesné hmotnosti od většiny dárců po dvou leukaferézách.

Použití filgrastimu u dospělých se závažnou chronickou neutropenií (závažnou kongenitální, cyklickou a idiopatickou neutropenií) vede k setrvalému zvýšení ANC v periferní krvi a snížení počtu infekcí a souvisejících příhod.

Použití filgrastimu u pacientů s infekcí HIV udržuje normální počty neutrofilů, což umožňuje

podávání antivirových a/nebo jiných myelosupresivních léčiv podle plánovaného rozpisu. Nejsou důkazy o tom, že by u pacientů s infekcí HIV léčených filgrastimem byla zvýšena replikace HIV.

Stejně jako u jiných hematopoetických růstových faktorů vykazoval G-CSF *in vitro* stimulační vlastnosti na lidské endoteliální buňky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání doporučených dávek se sérové koncentrace po dobu 8 až 16 hodin udržovaly nad 10 ng/ml.

Distribuce

Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

Eliminace

Bylo prokázáno, že po intravenózním i subkutánním podání se clearance filgrastimu řídí farmakokinetikou prvního řádu. Poločas eliminace filgrastimu z krevního séra je přibližně 3,5 hodiny, přičemž clearance je přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální infuze přípravku Grastofil po dobu až 28 dní u pacientů zotavujících se po autologní transplantaci kostní dřeně nevedla ke známám akumulace léku a poločasy byly srovnatelné.

Linearita

Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace bez ohledu na to, zda je podán intravenózně nebo subkutánně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné další předklinické údaje důležité pro preskripci, které by doplňovaly ty již zahrnuté v ostatních bodech tohoto Souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina octová, koncentrovaná
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Grastofil nesmí být ředěn roztoky chloridu sodného.

Naředěný filgrastim se může adsorbovat na sklo a plasty.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita při používání naředěných roztoků připravených pro infuzi po dobu 24 hodin při teplotách 2°C až 8°C. Z mikrobiologického hlediska je třeba použít roztok ihned. Pokud není přípravek okamžitě použit, je za časové intervaly při uchovávání naředěných roztoků a podmínky před použitím odpovědný uživatel. Za normálních okolností nesmí být překročena doba 24 hodin při teplotách 2°C až 8°C, pokud nebylo ředění prováděno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Pokud omylem dojde k jednorázovému vystavení teplotám pod bodem mrazu, není stabilita přípravku Grastofil nepříznivě ovlivněna. Jestliže expozice trvala déle než 24 hodin nebo přípravek Grastofil více než jednou zmrzl, NESMÍ být používán.

Během doby použitelnosti přípravku a pro účely ambulantního použití může pacient přípravek Grastofil vyjmout z chladničky a uchovávat jej při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce až 15 dní. Na konci tohoto období nesmí být přípravek vrácen do chladničky a musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení obsahující jednu nebo pět předplněných injekčních stříkaček. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml přípravku Grastofil injekční roztok. Předplněné injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu I s trvale nasazenou jehlou z nerezové oceli a mají na těle stříkačky vytištěnou stupnici 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Chráníč jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní pryž (viz bod 4.4). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je třeba, může se Grastofil naředit 5% (50 mg/ml) roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci méně než 0,2 MU/ml (2 mikrogramy/ml).

Roztok je třeba před použitím prohlédnout. Použit lze pouze čirý roztok bez částic. Netřepte.

Pro pacienty léčené filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, Human Serum Albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném objemu 20 ml, který má být podán injekcí, by celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) měly být použity až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Grastofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou Grastofilem předplněné injekční stříkačky určeny pouze k jednorázovému použití.

Pokud je naředěn v 5% roztoku glukózy, je Grastofil kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Likvidace

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.10.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Grastofil 48 MU/0,5 ml, injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 96 milionů jednotek (MU) (odpovídá 960 mikrogramům [μg]) filgrastimum.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 48 MU (odpovídá 480 mikrogramům) filgrastimum v 0,5 ml injekčního nebo infuzního roztoku.

Filgrastim je rekombinantní methionyl faktor stimulujiícího kolonie lidských granulocytů produkovaný v *Escherichia coli* (BL21) rekombinantní DNA technologií

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infuzní roztok

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Grastofil je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně, u kterých je zvažováno zvýšené riziko těžké prodloužené neutropenie. Bezpečnost a účinnost přípravku Grastofil jsou podobné u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Přípravek Grastofil je indikován k mobilizaci progenitorových buněk z periferní krve (PBPC).

Dlouhodobé podávání přípravku Grastofil je indikováno ke zvýšení počtu neutrofilů a snížení četnosti výskytu a doby trvání infekčních komplikací u dětí nebo dospělých s těžkou kongenitální, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií, kteří mají absolutní počet neutrofilů (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažné nebo recidivující infekce v anamnéze..

Přípravek Grastofil je určen k léčbě perzistentní neutropenie (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacientů s pokročilou formou HIV infekce pro snížení rizika bakteriálních infekcí v případě, kdy nejsou vhodné jiné možnosti léčby neutropenie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Grastofil smí být prováděna pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou faktorem stimulujícím kolonie granulocytů (G-CSF) a hematologické zkušenosti a které má potřebné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferézy je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto oboru přijatelné zkušenosti a které umí správně provádět monitorování hemopoetických progenitorových buněk.

Dávkování

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den). První dávka přípravku Grastofil nesmí být podána dříve než za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii.

Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů (tzv. nadir) a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozmezí. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávaná doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukční a konsolidační léčbě akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použité cytotoxické chemoterapie.

U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií lze v typickém případě pozorovat přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1-2 dny po zahájení terapie filgrastimem. Pro setrvalou terapeutickou odpověď se však podávání filgrastimu nemá ukončit dříve, než je překonán očekávaný nadir neutrofilů a než se počet neutrofilů vrátí do normálního rozmezí. Předčasné přerušení terapie filgrastimem před dobou očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů se nedoporučuje.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den). První dávka filgrastimu má být podávána nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a alespoň 24 hodin po infuzi kostní dřeně.

Po překonání nadiru neutrofilů je třeba vytitrovat denní dávku filgrastimu v závislosti na odpovědi neutrofilů takto:

Absolutní počet neutrofilů (ANC)	Úprava dávky filgrastimu
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l po dobu 3 po sobě následujících dní	Snížit na 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den)
Poté, jestliže ANC zůstává > 1 x 10 ⁹ /l po další 3 po sobě následující dni	Ukončit podávání filgrastimu
Jestliže ANC v průběhu léčby poklesne na < 1,0 x 10 ⁹ /l, znovu zvyšte dávku filgrastimu podle výše uvedeného postupu.	

Mobilizace progenitorových buněk v periferní krvi (PBPC)

Pacienti, kteří podstupují myelosupresivní nebo myeloablativní léčbu, následovanou autologní transplantací PBPC

Doporučená dávka samostatně podávaného filgrastimu k mobilizaci PBPC je 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den) po 5-7 po sobě následujících dní. Načasování leukaferézy: lze provést 1 nebo 2 leukaferézy 5 a 6 den, což často dostačuje. Někdy mohou být nutné další leukaferézy. Filgrastim by měl být podáván až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den) podávaných od prvního dne po ukončení chemoterapie až do doby, kdy již je překročen očekávaný nadir neutrofilů a kdy se počet neutrofilů navrátil do normálního rozmezí. Leukaferéza je třeba provádět v období, kdy se ANC zvyšuje z $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientů, kteří nepodstoupili extenzivní chemoterapii, často dostačuje jediná leukaferéza. Někdy se doporučují další leukaferézy.

Normální dárce před alogenní transplantací PBPC

K mobilizaci PBPC u normálních dárců se filgrastim podává v dávce 10 mikrogramů/kg/den po dobu 4-5 po sobě následujících dní. Leukaferéza by měla být zahájena 5 den a má pokračovat do 6 dne, pokud je to nutné k odběru 4×10^6 buněk CD34⁺/kg tělesné hmotnosti příjemce.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Kongenitální neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 1,2 MU/kg/den (12 mikrogramů/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Idiopatická nebo cyklická neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 0,5 MU/kg/den (5 mikrogramů/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Úprava dávkování: Filgrastim by měl být podáván denně, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty více než $1,5 \times 10^9/l$ a dokud na těchto hodnotách nemůže být udržen. Po dosažení odpovědi je třeba stanovit nejnižší účinnou dávku k udržení tohoto počtu neutrofilů. Pro udržení přiměřeného počtu neutrofilů je nutné dlouhodobé každodenní podávání. Po jednom až dvou týdnech léčby se počáteční dávka může zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na pacientově odpovědi. Pak lze dávku individuálně upravovat každé 1-2 týdny tak, aby se udržel průměrný počet neutrofilů mezi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rychlejší zvyšování dávky lze zvážit u pacientů s těžkými infekcemi. V klinických studiích 97% pacientů, kteří na léčbu reagovali, dosáhlo kompletní odpovědi při dávkách $\leq 2,4$ MU/kg/den (24 mikrogramů/kg/den). Dlouhodobá bezpečnost podávání filgrastimu v dávkách vyšších než 2,4 MU/kg/den (24 mikrogramů/kg/den) u pacientů s se závažnou chronickou neutropenií nebyla stanovena.

Pacienti s infekcí HIV

Pro dosažení zvratu neutropenie

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 0,1 MU/kg/den (1 mikrogram/kg/den) podávaná denně s titrací až do maxima 0,4 MU/kg/den (4 mikrogramy/kg/den), dokud není dosaženo normálního počtu neutrofilů a dokud nemůže být tento počet zachován ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických studiích, více než 90% pacientů odpovídalo na tyto dávky a dosáhlo reverze neutropenie v mediánu 2 dní. U malého počtu pacientů ($< 10\%$) byly k dosažení reverze neutropenie nutné dávky až do 1,0 MU/kg/den (10 mikrogramů/kg/den).

Pro udržení normálních počtů neutrofilů

Po dosažení zvratu neutropenie je třeba stanovit minimální účinnou dávku pro udržení normálního počtu neutrofilů. Doporučuje se úprava počáteční dávky na podávání dávky 30 MU/den (300 mikrogramů/den) obden. V závislosti na pacientově ANC může být nutná další úprava dávky k udržení počtu neutrofilů na úrovni $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla nutná dávka 30 MU/den (300 mikrogramů/den) 1-7 dní v týdnu, aby se ANC udržel na $> 2,0 \times 10^9/l$, s mediánem frekvence dávkování 3 dny v týdnu. Pro udržení $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ může být potřebné dlouhodobé podávání.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

Klinické studie s filgrastimem se sice zúčastnil menší počet pacientů v pokročilém věku, ale zvláštní studie nebyly provedeny v této skupině, a proto nemohou být stanovena žádná specifická doporučení pro dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin/jater

Studie filgrastimu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater ukazují, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil jako u normálních jedinců. Za těchto okolností není nutná úprava dávek.

Pediatričtí pacienti se závažnou chronickou neutropenií a nádorovým onemocněním

Šedesát pět procent pacientů léčených podáváním filgrastimu v programu klinického hodnocení při závažné chronické neutropenii bylo mladších než 18 let.

Údaje získané z klinických studií u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů je stejné jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

Způsob podání

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Filgrastim lze podávat denně jako subkutánní injekci nebo denně jako 30minutovou intravenózní infuzi ředěnou roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok). Další pokyny k ředění roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok) před infuzí viz bod 6.6. Ve většině případů se dává přednost subkutánnímu podání. Studie s podáním jedné dávky naznačuje, že při intravenózním podání se může zkrátit trvání účinku. Klinický význam tohoto nálezu pro podávání více dávek není jasný. Volba způsobu podání by měla záležet na individuálních klinických okolnostech. V randomizovaných klinických studiích byla používána podkožní dávka 23 MU/m²/den (230 mikrogramů/m²/den) nebo spíše 4-8,4 mikrogramů/kg/den.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Filgrastim se podává jako intravenózní krátkodobá 30minutová infuze nebo jako subkutánní nebo intravenózní 24 hodinová kontinuální infuze, ve všech případech po naředění ve 20 ml roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztoku). Další pokyny k ředění roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok) před infuzí viz bod 6.6.

Pacienti s mobilizací PBPC

K mobilizaci PBPC u pacientů podstupujících myelosupresivní nebo myeloablativní terapii následovanou autologní transplantací PBPC může být podávána doporučená dávka filgrastimu jako jedna subkutánní injekce denně nebo jako 24hodinová subkutánní kontinuální infuze. Pro infuze by se filgrastim měl naředit ve 20 ml roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok). Další pokyny k ředění roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok) před infuzí viz bod 6.6.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Kongenitální idiopatická nebo cyklická neutropenie: Filgrastim by měl být podáván subkutánně v jedné dávce nebo rozděleně.

Filgrastim by měl být podáván denně.

Pacienti infikovaní HIV

Pro dosažení zvratu neutropenie a udržování normálního počtu neutrofilů u pacientů s HIV infekcí je filgrastim podáván subkutánně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec zavedených režimů dávkování.

Filgrastim se nesmí podávat pacientům se závažnou kongenitální neutropenií, u nichž se rozvine leukémie nebo kteří mají známky rozvoje leukémie.

Zvláštní opatření u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML)

Růst maligních buněk

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk *in vitro* a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo s chronickou myeloidní leukémií nebyly stanoveny. Použití filgrastimu v těchto případech proto není indikováno. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

Protože údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukémií jsou omezené, je třeba filgrastim těmto pacientům podávat opatrně. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s *de novo* akutní myeloidní leukémií ve věku < 55 let s příznivými cytogenetickými parametry [t (8; 21), t (15; 17) a inv (16)] nebyly stanoveny.

Jiná zvláštní opatření

Monitorování kostní denzity může být indikováno u pacientů s osteoporotickými chorobami kostí, kteří jsou kontinuálně léčeni filgrastimem déle než 6 měsíců.

Po podání G-CSF byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, zejména intersticiální pneumonie. U pacientů s nedávným výskytem plicních infiltrátů nebo pneumonie v anamnéze může být riziko vyšší. Vznik známek plicního onemocnění, jako jsou kašel, horečka a dušnost, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením plicních funkcí mohou být prvními známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Adult Respiratory Distress Syndrome). V těchto případech je třeba léčbu filgrastimem přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Syndrom kapilárního úniku byl pozorován po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, a je charakterizován hypotenzí, hypoalbuminemií, otokem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se objeví příznaky syndromu kapilárního úniku musí být pečlivě sledováni a musí přijímat standardní protišoková opatření, která mohou zahrnovat potřebu intenzivní péče (viz bod 4.8).

Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

Po podání filgrastimu byly hlášeny případy splenomegalie a ruptury sleziny méně často. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné. Jedinci léčení filgrastimem, kteří hlásí bolesti v levém nadbřišku a/nebo v horní části levého ramene, musí být vyšetřeni kvůli zvětšení sleziny nebo její ruptuře.

Leukocytóza

Počty bílých krvinek $100 \times 10^9/l$ nebo vyšší byly pozorovány u méně než 5% pacientů léčených filgrastimem v dávkách vyšších než 0,3 MU/kg/den (3 mikrogramy/kg/den). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo přičíst tomuto stupni leukocytózy. Se zřetelem k možným rizikům spojeným se závažnou leukocytózou je však třeba v průběhu terapie filgrastimem počet leukocytů v pravidelných intervalech sledovat. Jestliže počty leukocytů převýší hodnotu $50 \times 10^9/l$ po očekávaném nadiru, je nutno léčbu filgrastimem okamžitě přerušit. V průběhu podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC je však třeba podávání filgrastimu přerušit nebo snížit dávkování, jestliže počty leukocytů vystoupí nad $> 70 \times 10^9/l$.

Rizika spojená se zvýšenými dávkami chemoterapie

Zvláštní opatrnosti je třeba při léčení pacientů vysokými dávkami chemoterapeutik, protože zlepšení výsledků léčby nádorů nebylo prokázáno a zvýšené dávky chemoterapeutik mohou vést ke zvýšeným projevům toxicity, včetně toxických účinků na srdce a plíce a účinků neurologických a dermatologických (viz informace o předepisování jednotlivých použitých chemoterapeutik).

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivní chemoterapií. V případě možné léčby vyššími dávkami chemoterapeutik (např. plnými dávkami v předepsaném léčebném schématu) může být u pacienta zvýšeno riziko trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelně kontrolovat počet krevních destiček a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat podávání jednoho chemoterapeutika nebo kombinace chemoterapeutik, o nichž je známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Bylo prokázáno, že použití filgrastimem mobilizovaných PBPC snižuje stupeň a dobu trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

Jiná zvláštní opatření

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženými počty myeloidních progenitorových buněk nebyly studovány. Filgrastim primárně působí na prekurzory neutrofilů, takže se jeho účinek projeví zvýšením počtu neutrofilů. Proto u pacientů se sníženým počtem prekurzorů může být odpověď neutrofilů slabší (např. u pacientů léčených extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u pacientů s kostní dření infiltrovanou tumorem).

Občas byly u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik následovanými transplantací hlášeny cévní poruchy včetně venookluzivního onemocnění a poruchy objemu tekutin.

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod 4.8 and 5.1).

Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými abnormálními nálezy při kostních skenech. To je třeba zvážit při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

Zvláštní opatření u pacientů podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace PBPC

Nejsou k dispozici žádná prospektivně randomizovaná srovnání dvou doporučených metod mobilizace (samotný filgrastim nebo filgrastim v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) u téže populace pacientů. Vzhledem ke stupni proměnlivosti mezi jednotlivými pacienty a laboratorními vyšetřeními buněk CD34⁺ je přímé srovnání mezi různými studii obtížné. Proto je obtížné doporučit optimální metodu. O výběru metody mobilizace je nutno uvažovat v souvislosti s celkovými cíli léčby u jednotlivých pacientů.

Předchozí expozice cytotoxickým látkám

U pacientů, kteří podstoupili velmi extenzivní myelosupresivní terapii, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg) ani ke zrychlení obnovy krevních destiček na stejnou úroveň.

Některé cytotoxické látky vykazují obzvláštní toxicitu vůči hemopoetickým progenitorovým buňkám a mohou nepříznivě ovlivnit mobilizaci progenitorových buněk. Pokud jsou látky, jako např. melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina, dlouhodobě podávány před pokusy o mobilizaci progenitorových buněk, mohou výtěžek progenitorových buněk snížit. Ukázalo se však, že podávání melfalanu, karboplatiny nebo karmustinu (BCNU) spolu s filgrastimem je efektivní pro mobilizaci progenitorových buněk. Jestliže se předpokládá, že bude provedena transplantace progenitorových buněk z periferní krve, doporučuje se naplánovat mobilizaci kmenových buněk v časně fázi léčebného schématu pacienta. Zvláštní pozornost je potřeba věnovat počtu progenitorových buněk mobilizovaných u těchto pacientů před nasazením vysokých dávek chemoterapeutik. Jestliže výtěžky nejsou přiměřené podle kritérií uvedených výše, je třeba uvažovat o alternativních způsobech léčby nevyžadujících podporu progenitorových buněk.

Hodnocení výtěžků progenitorových buněk

Při hodnocení počtu progenitorových buněk získaných u pacientů léčených filgrastimem je třeba věnovat zvláštní pozornost metodě kvantifikace. Výsledky stanovení počtu buněk CD34⁺ pomocí průtokové cytometrie jsou rozdílné v závislosti na přesnosti použité metodologie, a proto je třeba interpretovat opatrně doporučení ohledně jejich počtů, vycházejících ze studií provedených jinými laboratořemi.

Statistická analýza vztahu mezi počtem reinfundovaných buněk CD34⁺ a rychlostí obnovy krevních destiček po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálního výtěžku $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg vychází z publikovaných zkušeností o případech, kdy bylo dosaženo přiměřené hematologické úpravy. Zdá se, že výtěžky vyšší než tento minimální výtěžek korelují s rychlejší obnovou, nižší výtěžky korelují s pomalejší obnovou.

Zvláštní opatření u normálních dárců podstupujících mobilizaci progenitorových buněk v periferní krvi

Mobilizace PBPC nepřináší normálním dárcům přímý klinický prospěch a má se o ní uvažovat pouze pro potřebu alogenní transplantace kmenových buněk.

O mobilizaci PBPC se má uvažovat pouze u dárců s normálními klinickými a laboratorními kritérii vhodnosti pro dárcovství kmenových buněk. Zvláštní pozornost je nutno věnovat hematologickým hodnotám a infekčním nemocem. Bezpečnost a účinnost filgrastimu nebyla stanovena u normálních dárců ve věku do 16 let nebo nad 60 let.

U pacientů léčených filgrastimem byla velmi často hlášena trombocytopenie. Počet trombocytů je proto třeba pečlivě sledovat.

Po podávání filgrastimu a po leukaferéze byla u 35% studovaných osob pozorována přechodná

trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$). Mezi těmito případy byly dva, kdy byl hlášen počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, který byl přičítán leukaferéze. Jestliže je zapotřebí více než jedna leukaferéza, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárčům s počtem trombocytů před leukaferézou $< 100 \times 10^9/l$. Obecně se aferéza nesmí provádět při počtu trombocytů $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza se nesmí provádět u dárců, kteří užívají antikoagulantia, nebo kteří mají poruchy hemostázy. Podávání filgrastimu se musí přerušit nebo se musí snížit dávkování, jestliže se počty leukocytů zvýší na $> 70 \times 10^9/l$. Dárce, kteří dostávají G-CSF k mobilizaci PBPC, je třeba pravidelně sledovat, dokud se hematologické ukazatele nevrátí k normě.

U normálních dárců byly po použití G-CSF pozorovány přechodné cytogenetické abnormality. Význam těchto změn pro vývoj hematologických malignit není znám. Riziko vzniku maligního myeloidního klonu však nelze vyloučit. Doporučuje se, aby centra provádějící aferézu systematicky dokumentovala a sledovala dárce kmenových buněk po dobu nejméně 10 let, aby bylo zajištěno sledování dlouhodobé bezpečnosti přípravku.

U zdravých dárců i u pacientů byly po podávání G-CSF hlášeny časté, ale obvykle asymptomatické případy splenomegalie, a méně časté případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné. Proto je nutno pečlivě sledovat velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). U dárců anebo pacientů, kteří hlásí bolesti v levém nadbříšku nebo v horní části levého ramena, je třeba pomýšlet na diagnózu ruptury sleziny.

U normálních dárců byla často hlášena dušnost, jiné plicní nežádoucí účinky (hemoptýza, plicní krvácení, plicní infiltráty, a hypoxie) byly hlášeny méně často. V případě podezření nebo potvrzení plicních nežádoucích účinků je třeba zvážit přerušení léčby filgrastimem poskytnout patřičnou lékařskou péči.

Zvláštní opatření u příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem

Aktuální údaje naznačují, že imunologické interakce mezi alogenním štěpem PBPC a příjemcem mohou být ve srovnání s transplantací kostní dřeně spojeny se zvýšeným rizikem akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD).

Zvláštní opatření u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

Hodnoty krevního obrazu

U pacientů léčených filgrastimem byla často hlášena trombocytopenie. Počty trombocytů je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Je třeba zvážit intermitentní přerušování léčby nebo snížení dávky filgrastimu u pacientů, u nichž se vyvinula trombocytopenie, tj. s počty destiček opakovaně $< 100,000/mm^3$.

Mohou se vyskytovat i jiné změny krevního obrazu, včetně anémie a přechodného zvýšení progenitorů myeloidních buněk, což vyžaduje pečlivé sledování krevního obrazu.

Transformace na leukémii nebo myelodysplastický syndrom

Je třeba věnovat zvláštní pozornost rozlišení diagnózy závažné chronické neutropenie od ostatních poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplazie a myeloidní leukémie. Před zahájením léčby je nutno vyšetřit kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a stanovením počtu trombocytů, vyhodnotit morfolonii kostní dřeně a karyotyp.

V klinickém hodnocení pacientů se závažnou chronickou neutropenií léčených filgrastimem se s nízkou četností (přibližně 3 %) vyvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie. Tento vývoj byl pozorován pouze u pacientů s kongenitální neutropenií. MDS a leukémie jsou přirozené komplikace tohoto onemocnění a jejich souvislost s terapií filgrastimem je nejistá. U podskupiny přibližně 12 % pacientů, jejichž cytogenetické vyšetření bylo za výchozího stavu normální, byly později při rutinním opakovaném vyšetření nalezeny abnormality včetně monosomie 7.

chromozomu. Jestliže se u pacientů se závažnou chronickou neutropenií vyvinou cytogenetické abnormality, je třeba pečlivě zvážit rizika a přínosy dalšího podávání filgrastimu; léčba filgrastimem se musí přerušit, objeví-li se MDS nebo leukémie. V současné době není jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů se závažnou chronickou neutropenií predisponuje pacienty k cytogenetickým abnormalitám, k transformaci v MDS nebo leukémii. Doporučuje se provádět morfologická a cytogenetická vyšetření kostní dřeně u pacientů v pravidelných intervalech (přibližně každých 12 měsíců).

Jiná zvláštní opatření

Je třeba vyloučit příčiny přechodné neutropenie, jako jsou například virové infekce.

Po podání filgrastimu byly hlášeny případy splenomegalie velmi často a případy ruptury sleziny často. Jedinci léčení filgrastimem, kteří hlásí bolesti v levém nadbříšku a/nebo v horní části levého ramene, musí být vyšetřeni kvůli zvětšení sleziny nebo její ruptuře.

Přímým účinkem léčby filgrastimem je splenomegalie. U 31% pacientů ve studiích byla zdokumentována hmatná splenomegalie. Ke zvětšení objemu, měřenému radiograficky, docházelo hned na začátku terapie filgrastimem a během léčby mělo tendenci k postupné stabilizaci. Bylo zjištěno, že snížení dávek zpomalilo nebo zastavilo progresi zvětšování sleziny; u 3% pacientů byla nutná splenektomie. Velikost sleziny je třeba pravidelně hodnotit. Vyšetření břicha palpací by mělo dostačovat ke zjištění abnormálního zvětšení objemu sleziny.

U malého počtu pacientů se objevila hematurie/proteinurie. Je třeba sledovat výskyt těchto příhod pomocí pravidelného vyšetření moči.

Bezpečnost a účinnost přípravku u novorozenců a pacientů s autoimunitní neutropenií nebyly stanoveny.

Zvláštní opatření u pacientů s infekcí HIV

Po podání filgrastimu byly hlášeny často případy splenomegalie. Jedinci léčení filgrastimem, kteří hlásí bolesti v levém nadbříšku a/nebo v horní části levého ramene, musí být vyšetřeni kvůli zvětšení sleziny nebo její ruptuře.

Hodnoty krevního obrazu

ANC je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Někteří pacienti mohou na úvodní dávku filgrastimu reagovat velmi rychle a značným zvýšením počtu neutrofilů. Doporučuje se během prvních 2-3 dnů podávání filgrastimu měřit ANC denně. Potom se doporučuje měřit ANC minimálně dvakrát týdně po dobu prvních dvou týdnů a poté v průběhu udržovací léčby jednou týdně nebo jednou za dva týdny. V průběhu intermitentního dávkování 30 MU/den (300 mikrogramů/den) filgrastimu se mohou u pacientů objevit značné výkyvy v hodnotách ANC. Aby se zjistila minimální hodnota ANC neboli nadír u pacienta, doporučuje se odebírat vzorky krve pro určení ANC bezprostředně před plánovanou dávkou filgrastimu.

Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčivých přípravků

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivními léčivými přípravky. V případě možné léčby vyššími dávkami nebo větším počtem těchto léčivých přípravků spolu s léčbou filgrastimem může být u pacienta zvýšeno riziko vývoje trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelné sledování krevního obrazu (viz výše).

Infekce a maligní onemocnění způsobující myelosupresi

Neutropenie může být vyvolána oportunními infekcemi infiltrujícími kostní dřeň, jako je například

komplex *Mycobacterium avium*, nebo malignitami infiltrujícími kostní dřeň, například lymfomem. U pacientů se známou infiltrací kostní dřenež infekcemi nebo malignitou je potřeba kromě podávání filgrastimu pro léčbu neutropenie zvážit vhodnou léčbu základního onemocnění. Účinky filgrastimu na neutropenii vyvolanou infekcí nebo malignitou infiltrující kostní dřeň nebyly dostatečně stanoveny.

Zvláštní opatření při srpkovité anémii

U pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny při užívání filgrastimu krize srpkovité anémie, v některých případech smrtelné. Při zvažování použití filgrastimu u pacientů se srpkovitou anémií by lékaři měli postupovat opatrně a až po pečlivém zhodnocení možných rizik a přínosů.

Všichni pacienti

Grastofil obsahuje jako pomocnou látku sorbitol (E420) v koncentraci 50 mg/ml. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Chránič jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Za účelem lepší výsledovatelnosti faktorů stimulujících růst kolonií granulocytů (G-CSF) je nutno do lékařské dokumentace pacienta zřetelně uvést obchodní název podávaného přípravku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného týž den jako myelosupresivní cytotoxická chemoterapie nebyly definitivně stanoveny. Vzhledem k citlivosti rychle se dělicích myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii se nedoporučuje použití filgrastimu v době 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a 5-fluorouracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena.

Možné interakce s jinými hemopoetickými růstovými faktory a cytokiny dosud nebyly v klinických hodnoceních studovány.

Protože lithium zvyšuje uvolňování neutrofilů, je pravděpodobné, že lithium zesiluje účinek filgrastimu. Ačkoli tato interakce nebyla dosud formálně studována, není k dispozici důkaz, že by byla škodlivá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost filgrastimu nebyla u těhotných žen stanovena. Podle údajů v literatuře byl u těhotných žen prokázán průchod filgrastimu placentou. Studie na potkanech a králících neprokázaly, že filgrastim je teratogenní. U králíků byl pozorován zvýšený výskyt ztráty embrya, ale nebyly pozorovány malformace. V těhotenství musí být zváženo možné riziko použití filgrastimu pro plod s ohledem na očekávaný terapeutický přínos.

Kojení

Není známo, zda se filgrastim vylučuje do lidského mateřského mléka. Použití filgrastimu u kojících žen se nedoporučuje.

Fertilita

Vliv filgrastimu na fertilitu u člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Grastofil má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení auta nebo obsluze strojů se doporučuje zachovávat opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

V klinických hodnoceních pacientů se zhoubnými nádory léčených filgrastimem byly nejčastějším nežádoucím účinkem muskuloskeletální bolesti, které byly u 10% pacientů mírné a u 3% střední intenzity.

Byla rovněž hlášena reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD).

Při mobilizaci PBPC u normálních dárců byly nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem muskuloskeletální bolesti. U dárců byla pozorována leukocytóza a po podávání filgrastimu a leukaferéze byla u dárců rovněž pozorována trombocytopenie. Také byly hlášeny splenomegalie a ruptura sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů se závažnou chronickou neutropenií, které bylo možno přičíst filgrastimu, byly bolesti kostí, celkové muskuloskeletální bolesti a splenomegalie. U pacientů s kongenitální neutropenií léčených filgrastimem se rozvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie (viz bod 4.4).

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě pozdní léčby život ohrožující, byl hlášen méně často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) u pacientů s rakovinou podstupujících chemoterapii a u zdravých dárců podstupujících mobilizaci periferních progenitorových buněk po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (viz bod 4.4 a podbod C bodu 4.8).

V klinických hodnoceních s podáváním filgrastimu pacientům s infekcí HIV byly jedinými nežádoucími účinky, které byly soustavně pokládány za související s léčbou filgrastimem, muskuloskeletální bolesti, bolesti kostí a bolesti svalů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje v níže uvedených tabulkách popisují nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a spontánně. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Údaje jsou uváděny samostatně pro pacienty s nádorovým onemocněním, pro normální dárcce s mobilizací PBPC, pacienty se závažnou chronickou neutropenií a pacienty s HIV, což odráží odlišné profily nežádoucích účinků u těchto populací.

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z následujících údajů o frekvenci:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné: $< 1/10000$

Není známo: nelze odhadnout z dostupných údajů.

Pacienti s nádorovým onemocněním

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			Ruptura sleziny ^a Splenomegalie ^{a,e} Krise srpkovité anémie ^a		
Poruchy imunitního systému		Hypersensitivita na léčivou látku ^a	Reakce štěpu proti hostiteli ^b		
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená kyselina močová v krvi Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi Snížená chuť k jídlu ^a		Pseudodna ^b		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a				
Cévní poruchy		Hypotenze	Venookluzivní onemocnění ^d Poruchy objemu tekutin Syndrom kapilárního úniku ^a		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest ^a Kašel ^a Dušnost	Hemoptýza ^e	Syndrom akutní dechové tísně ^a Respirační selhání ^a Plicní edém ^a Intersticiální plicní nemoc ^a Plicní infiltráty ^a Krvácení do plic		
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^a Zvracení ^a Zácpa ^a				

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
	Nevolnost ^a				
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená gama-glutamyl transferáza v krvi Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi				
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka ^a Alopecie ^a		Sweetův syndrom Kožní vaskulitida ^a		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Muskuloskeletální bolesti ^c		Exacerbace revmatoidní artritidy		
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie	Močové abnormality		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie ^a Únava ^a Zánět sliznic ^a	Bolesti na hrudníku ^a	Bolest ^a		

^aViz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků

^bU pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků)

^cZahrnuje bolesti kostí, bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti svalů, bolesti v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti hrudníku, bolesti šíje

^dPo uvedení na trh byly pozorovány případy při podávání filgrastimu pacientům, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

^eByly pozorovány případy v klinických hodnoceních s filgrastimem

Mobilizace PBPC u normálních dárců

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ^a Leukocytóza ^a	Splenomegalie ^a	Ruptura sleziny ^a		
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	Hyperurikémie (zvýšená kyselina močová v krvi)		
Poruchy nervového	Bolest hlavy				

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
systemu					
Cévní poruchy			Syndrom kapilárního úniku ^a		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost	Krvácení do plic Hemoptýza Plicní infiltráty Hypoxie		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená aspartátaminotransferáza		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^b		Zhoršení revmatoidní artritidy		

^aviz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků

^bZahrnuje bolesti kostí, bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti svalů, bolesti v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti hrudníku, bolesti šíje

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Splenomegalie ^a Anémie	Ruptura sleziny ^a Trombocytopenie ^a			
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperurikémie Snížení glukózy v krvi Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe				
Gastrointestí	Průjem				

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
nánní poruchy					
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatomegalie Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi				
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Kožní vaskulitida Alopecie			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^b Artralgie	Osteoporóza			
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie	Proteinurie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě vpichu			

^aViz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků

^bZahrnuje bolesti kostí, bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti svalů, bolesti v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti hrudníku, bolesti šije

Pacienti s infekcí HIV

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Splenomegalie ^a			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^b				

^aViz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků

^bZahrnuje bolesti kostí, bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti svalů, bolesti v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti hrudníku, bolesti šije

Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

Případy syndromu kapilárního úniku byly hlášeny v postmarketingovém prostředí s použitím faktoru stimulujícího kolonie granulocytů. K tomu došlo obecně u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním a sepsí, kteří užívali větší množství chemoterapeutických léků nebo prodělávali aferézu (viz bod 4.4).

Pacienti s nádorovým onemocněním

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických hodnoceních filgrastim nezvyšoval incidenci nežádoucích účinků souvisejících s cytotoxickou chemoterapií. V těchto klinických hodnoceních mezi nežádoucí účinky hlášené se stejnou četností u pacientů s nádorovým onemocněním léčených filgrastimem/chemoterapií a placebem/chemoterapií patřily nevolnost a zvracení, alopecie, průjem, únava, anorexie, zánět sliznic, bolesti hlavy, kašel, kožní vyrážka, bolesti na hrudníku, generalizovaná slabost, bolest v krku, zácpa a bolest.

U pacientů léčených filgrastimem byla po uvedení na trh hlášena kožní vaskulitida. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů užívajících filgrastim není znám. Z údajů z klinických hodnocení se odhaduje, že výskyt byl méně častý.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní dermatózy). Z údajů z klinických hodnocení se odhaduje, že výskyt byl méně častý.

V klinických hodnoceních a po uvedení na trh byly v některých případech hlášeny plicní nežádoucí účinky, jako například intersticiální plicní nemoc, plicní edém a plicní infiltráty, v některých případech s následným respiračním selháním nebo se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), které mohou vést k úmrtí (viz bod 4.4).

Po podání filgrastimu byly hlášeny případy splenomegalie a ruptury sleziny méně často. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné (viz bod 4.4).

U pacientů se na začátku léčby filgrastimem nebo v jejím průběhu v klinických hodnoceních a po uvedení na trh vyskytovaly hypersenzitivní reakce, jako je anafylaxe, vyrážka, kopřivka, angioedém, dušnost a hypotenze. Obecně byly hlášeny častěji po intravenózním podání. V některých případech se příznaky po opětovném podání objevily znovu, což svědčí pro příčinnou souvislost. Filgrastim by měl být trvale vysazen u pacientů, u nichž se objevily závažné alergické reakce.

Po uvedení na trh byly hlášeny u pacientů se srpkovitou anémií ojedinělé případy krize srpkovité anémie (viz bod 4.4). Z údajů získaných v klinických hodnoceních se odhaduje, že výskyt byl méně častý.

U pacientů se zhoubnými nádory léčených filgrastimem byla zaznamenána pseudodna. Z údajů z klinických hodnocení se odhaduje, že výskyt byl méně častý.

Mobilizace PBPC u normálních dárců

U zdravých dárců i u pacientů byly po podávání filgrastimu hlášeny časté, ale obvykle asymptomatické případy splenomegalie, a méně časté případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné (viz bod 4.4).

Byly hlášeny nežádoucí plicní příhody, jako je například hemoptýza, krvácení do plic, plicní infiltráty, dušnost a hypoxie (viz bod 4.4).

Méně často byly hlášeny exacerbace artritických příznaků.

Po podání filgrastimu byla u 41% dárců pozorována leukocytóza (počet bílých krvinek $> 50 \times 10^9/l$) a přechodná trombocytopenie (počet krevních destiček $< 100 \times 10^9/l$) a leukaferéza byla uváděna u 35% dárců.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Mezi nežádoucí účinky patří splenomegalie, která v menším počtu případů může být progresivní, ruptura sleziny a trombocytopenie (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, které možná souvisely s léčbou filgrastimem a v typickém případě se vyskytovaly u < 2% pacientů *se závažnou* chronickou neutropenií, byly reakce v místě injekce, bolesti hlavy, hepatomegalie, artralgie, alopecie, osteoporóza a vyrážka.

Kožní vaskulitida byla při dlouhodobém užívání hlášena u 2% pacientů *se závažnou* chronickou neutropenií.

Pacienti s infekcí HIV

U < 3% pacientů bylo uváděno, že splenomegalie souvisela s léčbou filgrastimem. Ve všech případech zvětšení sleziny u pacientů infikovaných HIV bylo při fyzikálním vyšetření zjištěno, že toto zvětšení je mírné nebo střední a klinický průběh byl benigní; u žádného pacienta nebyla stanovena diagnóza hypersplenismu a žádný pacient nepodstoupil splenektomii. Protože splenomegalie je běžný nález u pacientů s infekcí HIV a vyskytuje se v různém stupni u většiny pacientů s AIDS, souvislost s léčbou filgrastimem není jasná.

Pediatriká populace

Údaje získané z klinických studií s filgrastimem u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií, což nenaznačuje žádné rozdíly ve farmakokinetice filgrastimu související s věkem. Jedinou shodně hlášenou nežádoucí příhodou byla bolest svalů a kostí, která se neliší od zkušenosti u dospělé populace.

Dětsí pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Případy snížené denzity kostí a osteoporózy byly hlášeny u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií, kteří podstupovali chronickou léčbu filgrastimem. Frekvence je stanovena jako "častá" z klinických studií.

Jiné zvláštní populace

Starší pacienti

Žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti nebyly pozorovány mezi subjekty nad 65 let ve srovnání s mladšími dospělými (> 18 let) léčenými cytotoxickou chemoterapií a v klinické praxi nebyly zjištěny rozdíly v odpovědích mezi staršími a mladšími dospělými pacienty. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyhodnocení použití přípravku Grastofil u starších osob pro jiné schválené indikace přípravku Grastofil.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem Grastofil nebyly stanoveny. Ukončení léčby filgrastimem obvykle vede k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% během 1 až 2 dní, s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, faktory stimulující kolonie, ATC kód: L03AA02
Grastofil je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamické účinky

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje produkci a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Přípravek Grastofil, který obsahuje r-metHuG-CSF (filgrastim), vyvolává během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi a mírné zvýšení monocytů. U některých pacientů se závažnou chronickou neutropenií může filgrastim také vyvolat mírné zvýšení počtu cirkulujících eosinofilů a bazofilů nad výchozí hodnoty; někteří z těchto pacientů mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před léčením. Zvýšení počtu neutrofilů je při doporučeném dávkování závislé na dávce. Neutrofilové vytvářené v odpovědi na filgrastim mají normální nebo zvýšenou funkci, jak se ukázalo v testech chemotaktických a fagocytárních funkcí. Po ukončení léčby filgrastimem dochází během 1 až 2 dní k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50% s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

Použití filgrastimu u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií významně snižuje incidenci, závažnost a trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Terapie filgrastimem významně zkracuje trvání febrilní neutropenie, podávání antibiotik a hospitalizaci po indukční chemoterapii pro akutní myeloidní leukémii nebo po myeloablativní léčbě s následnou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a zdokumentovaných infekcí nebyla snížena v žádné z těchto skupin pacientů. Trvání horečky u pacientů s myeloablativní terapií s následnou transplantací kostní dřeně nebylo zkráceno.

Použití filgrastimu, buď samotného, anebo po chemoterapii, mobilizuje hemopoetické kmenové buňky do periferní krve. Tyto autologní PBPC lze odebrat a infundovat zpět po terapii vysokými dávkami cytotoxických látek, a to buď namísto transplantace kostní dřeně, anebo jako její doplněk. Infúze PBPC urychluje obnovu krvetvorby snížením trvání rizika krvácivých komplikací a snížením potřeby transfuzí trombocytů. U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem docházelo k významně rychlejšímu hematologickému zotavení, což v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně vedlo k významnému zkrácení doby do obnovy hodnot trombocytů bez podpory.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící užívání G-CSF po transplantaci alogenní kostní dřeně u pacientů s akutní leukémií naznačila při podání G-CSF zvýšené riziko reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), mortality související s léčbou (TRM, treatment related mortality) a mortality. V samostatné mezinárodní retrospektivní studii u pacientů s akutní a chronickou myeloidní leukémií nebyl prokázán žádný vliv na riziko reakce štěpu proti hostiteli, mortalitu související s léčbou ani na mortalitu. Metaanalýza studií alogenní transplantace, včetně výsledků 9 prospektivních randomizovaných klinických hodnocení, 8 retrospektivních studií a 1 studie s kontrolovanými případy, nezjistila žádný vliv na riziko akutní reakce štěpu proti hostiteli, chronické reakce štěpu proti hostiteli ani na časnou mortalitu související s léčbou.

Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a mortality související s léčbou (TRM) po léčbě G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Délka trvání studie	N	Akutní GvHD II. – IV. stupně	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)

Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a mortality související s léčbou (TRM) po léčbě G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Délka trvání studie	N	Akutní GvHD II. – IV. stupně	Chronická GvHD	TRM
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992- -2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Mezinárodní retrospektivní studie (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analýza obsahuje studie zahrnující transplantaci kostní dřeně během tohoto období; některé studie použily GM-CSF

^b Analýza zahrnuje pacienty, kteří během tohoto období obdrželi transplantaci kostní dřeně

Použití filgrastimu pro mobilizaci PBPC u normálních dárců před transplantací alogenních PBPC

U normálních dárců dávka 10 mikrogramů/kg/den podávaná subkutánně v průběhu 4-5 po sobě následujících dnů umožňuje odběr $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg příjemcovy tělesné hmotnosti od většiny dárců po dvou leukaferézách.

Použití filgrastimu u dospělých se závažnou chronickou neutropenií (závažnou kongenitální, cyklickou a idiopatickou neutropenií) vede k setrvalému zvýšení ANC v periferní krvi a snížení počtu infekcí a souvisejících příhod.

Použití filgrastimu u pacientů s infekcí HIV udržuje normální počty neutrofilů, což umožňuje podávání antivirových a/nebo jiných myelosupresivních léčiv podle plánovaného rozpisu. Nejsou důkazy o tom, že by u pacientů s infekcí HIV léčených filgrastimem byla zvýšena replikace HIV.

Stejně jako u jiných hematopoetických růstových faktorů vykazoval G-CSF *in vitro* stimulační vlastnosti na lidské endoteliální buňky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání doporučených dávek se sérové koncentrace po dobu 8 až 16 hodin udržovaly nad 10 ng/ml.

Distribuce

Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

Eliminace

Bylo prokázáno, že po intravenózním i subkutánním podání se clearance filgrastimu řídí farmakokinetikou prvního řádu. Poločas eliminace filgrastimu z krevního séra je přibližně 3,5 hodiny, přičemž clearance je přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální infuze přípravku Grastofil po dobu až 28 dní u pacientů zotavujících se po autologní transplantaci kostní dřeně nevedla ke známám akumulace léku a poločasy byly srovnatelné.

Linearita

Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace, bez ohledu na to, zda je podán intravenózně nebo subkutánně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné další předklinické údaje důležité pro preskripci, které by doplňovaly ty již zahrnuté v ostatních bodech tohoto Souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina octová, koncentrovaná
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Grastofil nesmí být ředěn roztoky chloridu sodného.

Naředěný filgrastim se může adsorbovat na sklo a plasty.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita při používání naředěných roztoků připravených pro infuzi po dobu 24 hodin při teplotách 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska je třeba použít roztok ihned. Pokud není přípravek okamžitě použit, je za časové intervaly při uchovávání naředěných roztoků a podmínky před použitím odpovědný uživatel. Za normálních okolností nesmí být překročena doba 24 hodin při teplotách 2 °C až 8 °C, pokud nebylo ředění prováděno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Pokud omylem dojde k jednorázovému vystavení teplotám pod bodem mrazu, není stabilita přípravku Grastofil nepříznivě ovlivněna. Jestliže expozice trvala déle než 24 hodin nebo přípravek Grastofil více než jednou zmrznul, NESMÍ být používán.

Během doby použitelnosti přípravku a pro účely ambulantního použití může pacient přípravek Grastofil vyjmout z chladničky a uchovávat jej při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce až 15 dní. Na konci tohoto období nesmí být přípravek vrácen do chladničky a musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení obsahující jednu nebo pět předplněných injekčních stříkaček. Jedna předplněná injekční

stříkačka obsahuje 0,5 ml přípravku Grastofil injekční roztok. Předplněné injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu I s trvale nasazenou jehlou z nerezové oceli a mají na těle stříkačky vytištěnou stupnici 1/40 od 0,1 ml až do 1ml. Chráníč jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní pryž (viz bod 4.4). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je třeba, může se Grastofil naředit 5% (50 mg/ml) roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci méně než 0,2 MU/ml (2 mikrogramy/ml).

Roztok je třeba před použitím prohlédnout. Použit lze pouze čirý roztok bez částic. Netřepte

Pro pacienty léčené filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, Human Serum Albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném objemu 20 ml, který má být podán injekcí, by celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) měly být použity až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Grastofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou Grastofilem předplněné injekční stříkačky určeny pouze k jednorázovému použití.

Pokud je naředěn v 5% roztoku glukózy, je Grastofil kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Likvidace

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.10.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY
/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Grastofil 30 MU/0,5 ml, injekční/infuzní roztok
filgrastimum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka obsahuje 30 MU filgrastimu (0,6 mg/ml) v 0,5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml)
5 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/877/001 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/13/877/002 5 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Grastofil 30 MU/0,5 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Grastofil 30 MU/0,5 ml injekční/ infuzní roztok
filgrastimum
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Grastofil 48 MU/0,5 ml, injekční/infuzní roztok
filgrastimum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka obsahuje 48 MU filgrastimu (0,96 mg/ml) v 0,5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml)
5 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/877/003 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/13/877/004 5 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Grastofil 48 MU/0,5 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Grastofil 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok
filgrastimum
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Grastofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastimum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Grastofil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grastofil používat
3. Jak se přípravek Grastofil používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Grastofil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Grastofil a k čemu se používá

Co je přípravek Grastofil

Grastofil obsahuje léčivou látku filgrastim. Filgrastim je bílkovina produkovaná bakterií *Escherichia coli* pomocí technologie rekombinantní DNA. Patří do skupiny bílkovin nazývaných cytokiny a je velmi podobná bílkovině (faktoru stimulujícímu kolonie granulocytů [G-CSF]), která se přirozeně tvoří ve Vašem těle. Filgrastim stimuluje kostní dřeň (tkáň, kde se tvoří nové krvinky) k vyšší produkci bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcí.

K čemu se přípravek Grastofil používá

Váš lékař Vám předepsal přípravek Grastofil, aby Vašemu tělu pomohl vytvářet více bílých krvinek. Váš lékař vám sdělí, jaký je důvod Vaší léčby přípravkem Grastofil. Grastofil se používá v několika různých situacích, mezi něž patří:

- chemoterapie,
- transplantace kostní dřeně,
- závažná chronická neutropenie (nízký počet jednoho druhu bílých krvinek),
- neutropenie (nízký počet jednoho druhu bílých krvinek) u pacientů infikovaných HIV,
- mobilizace kmenových buněk v periferní krvi (povzbuzování kmenových buněk ke vstupu do krevního řečiště, aby mohly být odebrány a použity při transplantaci kostní dřeně).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grastofil používat

Nepoužívejte Grastofil

- jestliže jste alergický(á) na filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Grastofil se poraďte se svým lékařem:

- pokud máte osteoporózu (ztráta vápníku z kostí, což vede k tomu, že se kosti stávají slabé a křehké),
- pokud trpíte jakýmkoli jiným onemocněním (zvláště pokud si myslíte, že máte infekční onemocnění),
- pokud se u Vás objeví kašel, horečka a obtížné dýchání. Mohlo by to být způsobeno plicním onemocněním (viz bod 4 "Možné nežádoucí účinky"),
- máte-li srpkovitou anémií (dědičné krevní onemocnění, které postihuje červené krvinky),

Prosím, okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Grastofil:

- dostanete bolesti v levém nadbřišku, v levém podžebří nebo v horní části ramene (toto mohou být příznaky zvětšené sleziny (splenomegalie), nebo možného roztržení sleziny),
- zaznamenáte neobvyklé krvácení nebo tvorbu podlitin (toto mohou být příznaky snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie), se snížením srážlivosti krve).

Váš lékař Vás může chtít pečlivě sledovat, viz bod 4 příbalové informace.

Možná budete muset podstupovat pravidelné krevní testy v průběhu léčby přípravkem Grastofil, aby se sledoval počet neutrofilů a dalších bílých krvinek v krvi. To řekne lékaři, jak je léčba účinná, a také ukáže, zda je nezbytné v léčbě pokračovat.

Pokud trpíte závažnou chronickou neutropenií, může se u Vás objevit riziko rozvoje rakoviny krve (leukémie, myelodysplastického syndromu (MDS)). Měli byste se poradit se svým lékařem o rizicích rozvoje rakoviny krve a o tom, jaké testy je třeba provést. Pokud se u Vás rozvine nebo se u Vás pravděpodobně rozvine rakovina krve, neměl(a) byste užívat přípravek Grastofil, pokud to není pokynem Vašeho lékaře.

Pokud jste dárce kmenových buněk, musíte být ve věkovém rozmezí 16 a 60 let.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může vyvolat alergickou reakci.

Další léčivé přípravky a Grastofil

Přípravek Grastofil byste neměl(a) dostávat v průběhu 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii.

Těhotenství a kojení

Grastofil nebyl testován u těhotných žen. Je důležité informovat Vašeho lékaře, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, protože lékař může rozhodnout, že byste neměla tento lék užívat. Grastofil by mohl ovlivnit Vaši schopnost otěhotnět nebo zůstat těhotná.

Pokud kojíte, nesmíte tento lék užívat.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete jakýkoli přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud pocítíte únavu, neříd'te motorová vozidla ani neobsluhujte stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Grastofil

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Pokud Vám Váš lékař řekl, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (fruktózy), kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete tento přípravek užívat. Tento přípravek obsahuje rovněž sodík, méně než 1 mmol sodíku (0,035 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je "bez sodíku".

3. Jak se přípravek Grastofil používá

Vždy používejte přípravek Grastofil přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Množství přípravku Grastofil, které potřebujete, závisí na důvodu, proč přípravek Grastofil užíváte, a na Vaší tělesné hmotnosti.

Dávkování

Grastofil a neutropenie (nízký počet jednoho druhu bílých krvinek) související s chemoterapií

Obvyklá denní dávka je 0,5 miliónu jednotek (5 mikrogramů) na kilogram tělesné hmotnosti. Pokud například vážíte 60 kilogramů, bude denní dávka 30 miliónů jednotek (300 mikrogramů). Vaše léčba přípravkem Grastofil bude trvat obvykle asi 14 dní. V případě některých onemocnění však bude nezbytné, aby léčba trvala až jeden měsíc.

Grastofil a transplantace kostní dřeně

Obvyklá počáteční dávka je 1 milion jednotek (10 mikrogramů) na kilogram tělesné hmotnosti každý den v infuzi. Jestliže například vážíte 60 kg, bude Vaše denní dávka 60 milionů jednotek (600 mikrogramů). Za normálních okolností Vám bude podána první dávka přípravku Grastofil nejméně 24 hodin po chemoterapii a nejméně 24 hodin po provedení transplantace kostní dřeně. Váš lékař Vám pak může vyšetřit krev, aby zjistil, jak je léčba účinná a jak dlouho by měla trvat.

Grastofil a závažná chronická neutropenie (nízký počet jednoho druhu bílých krvinek)

Obvyklá počáteční dávka je 0,5 milionu jednotek (5 mikrogramů) až 1,2 milionu jednotek (12 mikrogramů) na kilogram tělesné hmotnosti denně v jedné dávce nebo rozděleně. Váš lékař Vám pak může vyšetřit krev, aby zjistil, jak je léčba přípravkem Grastofil účinná, a aby našel dávku, která pro Vás bude nejlepší. Zlepšení neutropenie vyžaduje dlouhodobou léčbu přípravkem Grastofil.

Grastofil a neutropenie (nízký počet jednoho druhu bílých krvinek) u pacientů infikovaných HIV

Obvyklá počáteční dávka je 0,1 milionu jednotek (1 mikrogram) až 0,4 milionu jednotek (4 mikrogramy) na kilogram tělesné hmotnosti denně. Váš lékař Vám může pravidelně vyšetřovat krev, aby zjistil, jak je léčba přípravkem Grastofil účinná. Jakmile se počet bílých krvinek ve Vaší krvi vrátí k normálním hodnotám, bude možné snížit četnost podávání na méně než jednu dávku denně. Udržování normálního počtu bílých krvinek ve Vaší krvi si může vyžádat dlouhodobou léčbu přípravkem Grastofil.

Grastofil a transplantace kmenových buněk z periferní krve (kmenové buňky odebrané z krve a použité k transplantaci kostní dřeně)

Jestliže jste dárce kmenových buněk sobě samému/samé, je obvyklá dávka 0,5 milionu jednotek (5 mikrogramů) až 1 milion jednotek (10 mikrogramů) na kilogram tělesné hmotnosti denně. Léčba přípravkem Grastofil bude trvat až 2 týdny. Váš lékař bude sledovat Vaši krev, aby zjistil nejlepší čas pro odběr kmenových buněk.

Jestliže jste dárce kmenových buněk pro někoho jiného, je obvyklá dávka 1 milion jednotek (10 mikrogramů) na kilogram tělesné hmotnosti denně. Léčba přípravkem Grastofil bude trvat 4 až 5 dní. Váš lékař bude pravidelně vyšetřovat Vaši krev, aby zjistil nejlepší čas pro odběr kmenových buněk.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se podává injekčně, buď nitrožilní infuzí („kapačkou“), nebo podkožní injekcí do tkáně těsně pod kůži.

Jestliže je Vám tento lék podáván podkožní injekcí, Váš lékař Vám možná navrhne, abyste se naučil(a), jak si injekce aplikovat sám/sama. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám poskytnou návod, jak to provádět (instrukce k podávání přípravku Grastofil injekcí naleznete níže). Bez tohoto návodu se nepokoušejte o samostatnou aplikaci přípravku. Některé potřebné údaje jsou uvedeny na konci této příbalové informace, avšak správná léčba Vašeho onemocnění vyžaduje úzkou a stálou spolupráci s Vaším lékařem.

Instrukce, jak si sám (sama) podáte injekci

Tato část obsahuje informace o tom, jak si podat injekci přípravku Grastofil.

Důležité: nesnažte se dát si injekci, pokud jste neabsolvovali výcvik od svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Grastofil je vstříkován do tkáně těsně pod kůži. Toto je známé jako podkožní injekce.

Vybavení, které budete potřebovat

Pro podání podkožní injekce budete potřebovat:

- novou předplněnou injekční stříkačku Grastofil a
- alkoholové tampóny nebo podobné.

Co bych měl udělat předtím, než si podám podkožní injekci přípravku Grastofil?

1. Vyjměte stříkačku z chladničky. Nechte injekční stříkačku při pokojové teplotě po dobu přibližně 30 minut, nebo držte předplněnou injekční stříkačku jemně v ruce po dobu několika minut. To umožní, aby injekce byla pohodlnější. Nezahřívejte Grastofil žádným jiným způsobem (například neohřívejte ho v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě).
2. Neprotřepávejte předplněnou injekční stříkačku.
3. Neodstraňujte kryt jehly, dokud nejste připraven(a) k injekci.
4. Důkladně si umyjte ruce.
5. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené, čisté místo a dejte veškeré vybavení, které potřebujete, na dosah ruky.

Jak si připravit injekci Grastofil?

Než podáte Grastofil, musíte provést následující kroky:

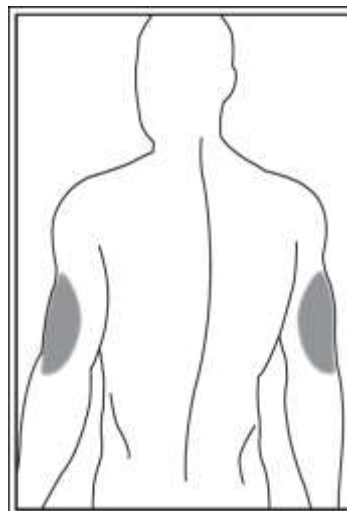
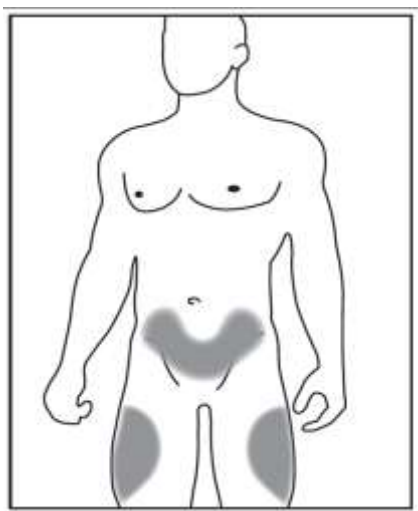
1. Aby nedošlo k ohnutí jehly, jemně vytáhněte kryt jehly, aniž byste s ním otáčel(a).
2. Nedotýkejte se jehly a netlačte na píst.

3. Můžete si všimnout malé vzduchové bubliny v předplněné injekční stříkačce. Nemusíte odstranit vzduchovou bublinu před aplikací. Injekování roztoku se vzduchovou bublinou je neškodné.
4. Injekční stříkačka pro přípravek Grastofil je opatřena objemovou stupnicí. Držte stříkačku jehlou směřující nahoru. Stiskněte píst a posuňte jej pomalu k číslu (ml) na injekční stříkačce, které odpovídá dávce přípravku Grastofil předepsané Vaším lékařem.
5. Nyní můžete použít předplněnou injekční stříkačku.

Kam si mám injekci aplikovat?

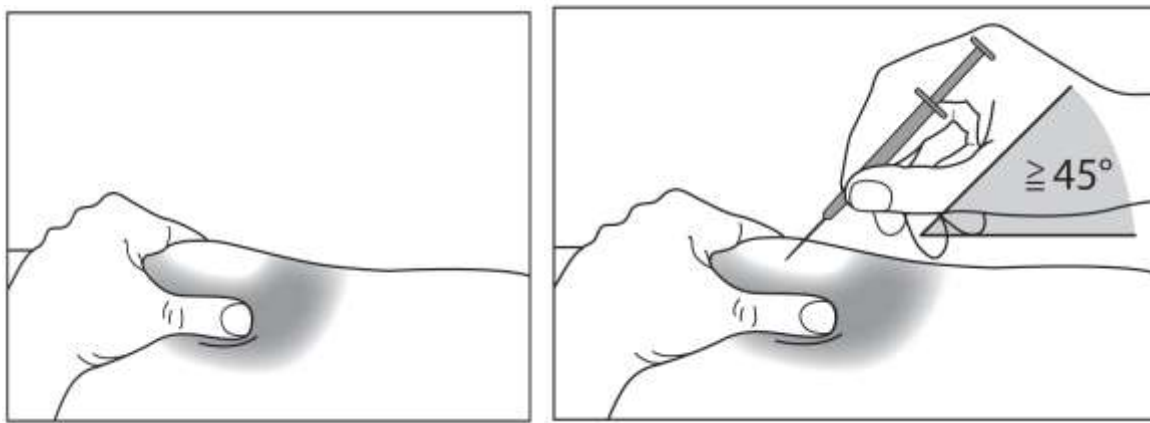
Nejlepší místa k injekci je horní část stehen a břicho. Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, může využít také zadní plochu paží.

Můžete změnit místo vpichu, pokud si všimnete, že je červené nebo bolavé.



Jak si mám injekci aplikovat?

1. Kůži dezinfikujte pomocí alkoholového čtverečku a uchopte kůži (bez mačkání) mezi palcem a ukazováčkem.
2. Zaveďte celou jehlu do kůže, jak Vám ukázali zdravotní sestra nebo lékař.
3. Zlehka zatáhněte za píst, abyste se přesvědčil, že nebyla nabodnuta céva. Pokud vidíte ve stříkačce krev, vytáhněte jehlu a znovu ji vpíchněte na jiném místě.
4. Stlačujte píst pomalým konstantním tlakem, stále držte kožní řasu, dokud nebude injekční stříkačka prázdná.
5. Vytáhněte jehlu a uvolněte kůži.
6. Pokud si všimnete krvavé skvrny, můžete ji jemně setřít smotkem bavlny nebo ubrouskem. Netřete místo vpichu. Pokud je to nutné, můžete místo vpichu zakrýt náplastí.
7. Každou stříkačku použijte jen pro jednu injekci. Nepoužívejte Grastofil, který může zbýt v injekční stříkačce.



Pamatujte: máte-li jakýkoli problém, požádejte o radu či pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Grastofil, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Grastofil, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Grastofil

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou injekci. Poradte se se svým lékařem, kdy si máte aplikovat další injekci.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Grastofil

Váš lékař vám sdělí, kdy máte přestat užívat přípravek Grastofil. Je poměrně běžné absolvovat několik cyklů léčby přípravkem Grastofil.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Svému lékaři během léčby ihned sdělte:

- jestliže se u Vás objeví alergická reakce zahrnující slabost, pokles krevního tlaku, potíže s dýcháním, otok obličeje (anafylaxe), kožní vyrážku, svědivou vyrážku (kopřivka), otok tváře, rtů, úst, jazyka nebo hrdla (angioedém) a dušnost (dyspnoe). Hypersenzitivita je častá u pacientů s rakovinou;
- jestliže se u Vás objeví kašel, horečka a potíže s dýcháním (dušnost), protože mohou být známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Adult Respiratory Distress Syndrome). ARDS je méně častý u pacientů s rakovinou;
- jestliže dostanete bolesti v levém nadbříšku, v levém podžebří nebo v horní části ramene, protože to mohou být problémy se slezinou (zvětšení sleziny (splenomegalie) nebo roztržení sleziny).
- jestliže jste léčen(a) pro závažnou chronickou neutropenii a máte krev v moči (hematurii). Lékař Vám může pravidelně vyšetřovat moč, jestliže se u Vás objeví tento nežádoucí účinek nebo jestliže je ve Vaší moči nalezena bílkovina (proteinurie).
- pokud trpíte některým z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinací: otok nebo otoky, které mohou být spojeny s méně častým močením, potíže s dýcháním, otok břicha a pocit plnosti, a celkový pocit únavy. Tyto příznaky se obvykle objevují velmi rychle. Může se jednat o příznaky ojedinělého onemocnění (mohou se vyskytnout až u 1 z 100 pacientů) s názvem syndrom kapilárního úniku, který způsobuje průnik krve z drobných vlásečnic do těla, což vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Velmi častým nežádoucím účinkem při použití přípravku Grastofil jsou bolesti ve svalech nebo kostech (muskuloskeletální bolesti), které lze zmírnit užíváním běžných přípravků na úlevu od bolesti (analgetik). U pacientů, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeně, se může vyskytnout reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) – to je reakce buněk dárce proti pacientovi, který obdržel transplantát; známky a příznaky zahrnují vyrážku na dlaních a chodidlech a vředy a defekty v ústech, střevě, játrech, kůži, nebo očích, plicích, pochvě a kloubech. U zdravých dárců kmenových buněk je velmi často pozorováno zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza) a snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie); bude je sledovat Váš lékař.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (pozorované u více než 1 osoby z 10 užívajících Grastofil) u pacientů s rakovinou

- změny chemického složení krve
- zvýšení některých enzymů v krvi
- snížená chuť k jídlu
- bolest hlavy
- bolesti v ústech a v krku (bolesti orofaryngu)
- kašel
- průjem
- zvracení
- zácpa
- nevolnost
- kožní vyrážka
- neobvyklá ztráta nebo řídnutí vlasů (alopecie)
- bolesti svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolesti)
- celková slabost (astenie)
- únava
- bolestivost a otok výstelky trávicího ústrojí v rozsahu od dutiny ústní ke konečníku (zánět sliznic)
- dušnost (dyspnoe)

u zdravých dárců kmenových buněk

- snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie)
- zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza)
- bolest hlavy
- bolesti svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolesti)

u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

- zvětšení sleziny (splenomegalie)
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- změny chemického složení krve
- zvýšení některých enzymů v krvi
- bolest hlavy
- krvácení z nosu (epistaxe)
- průjem
- zvětšení jater (hepatomegalie)
- kožní vyrážka
- bolesti svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolesti)
- bolesti kloubů (artrálgie)

u pacientů s infekcí HIV

- bolesti svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolesti)

Časté nežádoucí účinky (pozorované u více než 1 ze 100 osob užívajících Grastofil):

u pacientů s rakovinou

- alergická reakce (hypersenzitivita na lék)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- bolest při močení (dysurie)
- bolesti na hrudníku
- vykašlávání krve (hemoptýza)

u zdravých dárců kmenových buněk

- zvýšení některých enzymů v krvi
- dušnost (dyspnoe)
- zvětšení sleziny (splenomegalie)

u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

- roztržení sleziny
- snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie)
- změny chemického složení krve
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)
- neobvyklá ztráta nebo řídnutí vlasů (alopecie)
- onemocnění, které způsobuje, že kosti jsou méně husté a způsobuje jejich slabost, křehkost a pravděpodobnost vzniku zlomenin (osteoporóza)
- krev v moči (hematurie)
- bolest v místě injekce

u pacientů s infekcí HIV

- zvětšení sleziny (splenomegalie)

Méně časté nežádoucí účinky (pozorované u více než 1 z 1000 osob užívajících Grastofil):

u pacientů s rakovinou

- roztržení sleziny
- zvětšení sleziny (splenomegalie)
- silná bolest kostí, na hrudníku, ve střevě nebo v kloubech (krize srpkovité anémie)
- odmítnutí transplantované kostní dřeně (reakce štěpu proti hostiteli)
- bolesti a otoky kloubů podobné dně (pseudodna)
- těžký zánět plic způsobující potíže při dýchání (syndrom akutní dechové tísně)
- plíce nepracují, jak by měly, což způsobuje dušnost (respirační selhání)
- otok plic a/nebo tekutina na plicích (plicní edém)
- zánět plic (intersticiální plicní nemoc)
- abnormální rentgen plic (plicní infiltráty)
- švestkově zbarvené, vyvýšené, bolestivé afekce na končetinách a někdy na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom)
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)
- zhoršení revmatoidní artritidy
- neobvyklá změna moči
- bolest
- poškození jater způsobené ucpáním malých žil v játrech (venookluzivní onemocnění)
- krvácení z plic (plicní hemoragie)
- změna způsobu, jakým Vaše tělo hospodaří s tekutinami, která může mít za následek opuchlost

u zdravých dárců kmenových buněk

- roztržení sleziny
- náhlá život ohrožující alergická reakce (anafylaktická reakce)
- změny chemického složení krve
- krvácení do plic (plicní hemoragie)

- vykašlávání krve (hemoptýza)
- abnormální rentgen plic (plicní infiltráty)
- nedostatečná absorpce kyslíku v plicích (hypoxie)
- zvýšení některých enzymů v krvi
- zhoršení revmatoidní artritidy

u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

- nadbytek bílkovin v moči (proteinurie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Grastofil uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek Grastofil lze vyjmout z chladničky a ponechat jej při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v maximální délce 15 dní, které skončí uplynutím označené doby použitelnosti. Jakmile byl přípravek Grastofil při pokojové teplotě, neměl by se vracet zpátky do chladničky. Všechny injekční stříkačky s přípravkem Grastofil, které byly mimo chladničku po dobu delší než 15 dní, by neměly být používány a měly by být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte přípravek Grastofil, pokud si všimnete, že je zakalený, je zbarven nebo v něm jsou přítomny částice.

Nenasazujte kryt zpět na použité jehly, neboť se můžete náhodně píchnout. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Grastofil obsahuje

- Léčivou látkou je filgrastim. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 MU (300 mikrogramů) filgrastimum v 0,5 ml, což odpovídá 0,6 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak přípravek Grastofil vypadá a co obsahuje toto balení

Grastofil je čirý bezbarvý injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce s trvale nasazenou jehlou na těle stříkačky s vytištěnou stupnicí 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Grastofil je k dispozici v baleních obsahujících 1 a 5 předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Nederland

Centrafarm BV
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.oo.
Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

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

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

Hrvatska

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

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Slovenija

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

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi

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

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Sverige

PharmaCoDane ApS
Tel:+45/44.85.99.99

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Za účelem zlepšení sledovatelnosti faktorů stimulujících kolonie granulocytů by měly být v dokumentaci pacienta zřetelně zaznamenány název přípravku (Grastofil) a číslo šarže podávaného přípravku.

Pokud je to nutné, může být Grastofil ředěn 5% roztokem glukózy. Ředění na výslednou koncentraci nižší než 0,2 MU (2 µg) na ml se nikdy nedoporučuje.

Roztok by měl být před použitím vizuálně zkontrolován. Pouze čirý roztok bez částic může být použit.

Pro pacienty léčené filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, Human Serum Albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném objemu 20 ml, který má být podán injekcí, by celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) měly být použity až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Pokud je naředěn v 5% roztoku glukózy, je Grastofil kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Grastofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastimum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Grastofil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grastofil používat
3. Jak se přípravek Grastofil používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Grastofil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Grastofil a k čemu se používá

Co je přípravek Grastofil

Grastofil obsahuje léčivou látku filgrastim. Filgrastim je bílkovina produkovaná bakterií *Escherichia coli* pomocí technologie rekombinantní DNA. Patří do skupiny bílkovin nazývaných cytokiny a je velmi podobná bílkovině (faktoru stimulujícímu kolonie granulocytů [G-CSF]), která se přirozeně tvoří ve Vašem těle. Filgrastim stimuluje kostní dřeň (tkáň, kde se tvoří nové krvinky) k vyšší produkci bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcí.

K čemu se přípravek Grastofil používá

Váš lékař Vám předepsal přípravek Grastofil, aby Vašemu tělu pomohl vytvářet více bílých krvinek. Váš lékař vám sdělí, jaký je důvod Vaší léčby přípravkem Grastofil. Grastofil se používá v několika různých situacích, mezi něž patří:

- chemoterapie,
- transplantace kostní dřeně,
- závažná chronická neutropenie (nízký počet jednoho druhu bílých krvinek),
- neutropenie (nízký počet jednoho druhu bílých krvinek) u pacientů infikovaných HIV,
- mobilizace kmenových buněk v periferní krvi (povzbuzování kmenových buněk ke vstupu do krevního řečiště, aby mohly být odebrány a použity při transplantaci kostní dřeně).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grastofil používat

Nepoužívejte Grastofil

- jestliže jste alergický(á) na filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Grastofil se poraďte se svým lékařem:

- pokud máte osteoporózu (ztráta vápníku z kostí, což vede k tomu, že se kosti stávají slabé a křehké),
- pokud trpíte jakýmkoli jiným onemocněním (zvláště pokud si myslíte, že máte infekční onemocnění),
- pokud se u Vás objeví kašel, horečka a obtížné dýchání. Mohlo by to být způsobeno plicním onemocněním (viz bod 4 "Možné nežádoucí účinky"),
- máte-li srpkovitou anémií (dědičné krevní onemocnění, které postihuje červené krvinky),

Prosím, okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Grastofil:

- dostanete bolesti v levém nadbříšku, v levém podžebří nebo v horní části ramene (toto mohou být příznaky zvětšené sleziny (splenomegalie), nebo možného roztržení sleziny),
- zaznamenáte neobvyklé krvácení nebo tvorbu podlitin (toto mohou být příznaky snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie), se snížením srážlivosti krve).

Váš lékař Vás může chtít pečlivě sledovat, viz bod 4 příbalové informace.

Možná budete muset podstupovat pravidelné krevní testy v průběhu léčby přípravkem Grastofil, aby se sledoval počet neutrofilů a dalších bílých krvinek v krvi. To řekne lékaři, jak je léčba účinná, a také ukáže, zda je nezbytné v léčbě pokračovat.

Pokud trpíte závažnou chronickou neutropenií, může se u Vás objevit riziko rozvoje rakoviny krve (leukémie, myelodysplastického syndromu (MDS)). Měli byste se poradit se svým lékařem o rizicích rozvoje rakoviny krve a o tom, jaké testy je třeba provést. Pokud se u Vás rozvine nebo se u Vás pravděpodobně rozvine rakovina krve, neměl(a) byste užívat přípravek Grastofil, pokud to není pokynem Vašeho lékaře.

Pokud jste dárce kmenových buněk, musíte být ve věkovém rozmezí 16 a 60 let.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může vyvolat alergickou reakci.

Další léčivé přípravky a Grastofil

Přípravek Grastofil byste neměl(a) dostávat v průběhu 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užívala, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení

Grastofil nebyl testován u těhotných žen. Je důležité informovat Vašeho lékaře, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, protože lékař může rozhodnout, že byste neměla tento lék užívat. Grastofil by mohl ovlivnit Vaši schopnost otěhotnět nebo zůstat těhotná.

Pokud kojíte, nesmíte tento lék užívat.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete jakýkoli přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud pocítíte únavu, neřídte motorová vozidla ani neobsluhujte stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Grastofil

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Pokud Vám Váš lékař řekl, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (fruktózy), kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete tento přípravek užívat. Tento přípravek obsahuje rovněž sodík méně než 1 mmol sodíku (0,035 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je "bez sodíku".

3. Jak se přípravek Grastofil používá

Vždy používejte přípravek Grastofil přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Množství přípravku Grastofil, které potřebujete, závisí na důvodu, proč přípravek Grastofil užíváte, a na Vaší tělesné hmotnosti.

Dávkování

Grastofil a neutropenie (nízký počet jednoho druhu bílých krvinek) související s chemoterapií

Obvyklá denní dávka je 0,5 milionu jednotek (5 mikrogramů) na kilogram tělesné hmotnosti. Pokud například vážíte 60 kilogramů, bude denní dávka 30 milionů jednotek (300 mikrogramů). Vaše léčba přípravkem Grastofil bude trvat obvykle asi 14 dní. V případě některých onemocnění však bude nezbytné, aby léčba trvala až jeden měsíc.

Grastofil a transplantace kostní dřeně

Obvyklá počáteční dávka je 1 milion jednotek (10 mikrogramů) na kilogram tělesné hmotnosti každý den v infuzi. Jestliže například vážíte 60 kg, nebude Vaše denní dávka 60 milionů jednotek (600 mikrogramů). Za normálních okolností Vám bude podána první dávka přípravku Grastofil nejméně 24 hodin po chemoterapii a nejméně 24 hodin po provedení transplantace kostní dřeně. Váš lékař Vám pak může vyšetřit krev, aby zjistil, jak je léčba účinná a jak dlouho by měla trvat.

Grastofil a závažná chronická neutropenie (nízký počet jednoho druhu bílých krvinek)

Obvyklá počáteční dávka je 0,5 milionu jednotek (5 mikrogramů) až 1,2 milionu jednotek (12 mikrogramů) na kilogram tělesné hmotnosti denně v jedné dávce nebo rozděleně. Váš lékař Vám pak může vyšetřit krev, aby zjistil, jak je léčba přípravkem Grastofil účinná, a aby našel dávku, která pro Vás bude nejlepší. Zlepšení neutropenie vyžaduje dlouhodobou léčbu přípravkem Grastofil.

Grastofil a neutropenie (nízký počet jednoho druhu bílých krvinek) u pacientů infikovaných HIV

Obvyklá počáteční dávka je 0,1 milionu jednotek (1 mikrogram) až 0,4 milionu jednotek (4 mikrogramy) na kilogram tělesné hmotnosti denně. Váš lékař Vám může pravidelně vyšetřovat krev, aby zjistil, jak je léčba přípravkem Grastofil účinná. Jakmile se počet bílých krvinek ve Vaší krvi vrátí k normálním hodnotám, bude možné snížit četnost podávání na méně než jednu dávku denně. Udržování normálního počtu bílých krvinek ve Vaší krvi si může vyžádat dlouhodobou léčbu přípravkem Grastofil.

Grastofil a transplantace kmenových buněk z periferní krve (kmenové buňky odebrané z krve a použité k transplantaci kostní dřeně)

Jestliže jste dárce kmenových buněk sobě samému/samé, je obvyklá dávka 0,5 milionu jednotek (5 mikrogramů) až 1 milion jednotek (10 mikrogramů) na kilogram tělesné hmotnosti denně. Léčba přípravkem Grastofil bude trvat až 2 týdny. Váš lékař bude sledovat Vaši krev, aby zjistil nejlepší čas pro odběr kmenových buněk.

Jestliže jste dárce kmenových buněk pro někoho jiného, je obvyklá dávka 1 milion jednotek (10 mikrogramů) na kilogram tělesné hmotnosti denně. Léčba přípravkem Grastofil bude trvat 4 až 5 dní. Váš lékař bude pravidelně vyšetřovat Vaši krev, aby zjistil nejlepší čas pro odběr kmenových buněk.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se podává injekčně, buď nitrožilní infuzí („kapačkou“), nebo podkožní injekcí do tkáně těsně pod kůži.

Jestliže je Vám tento lék podáván podkožní injekcí, Váš lékař Vám možná navrhne, abyste se naučil(a), jak si injekce aplikovat sám/sama. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám poskytnou návod, jak to provádět (instrukce k podávání přípravku Grastofil injekcí naleznete níže). Bez tohoto nácviku se nepokoušejte o samostatnou aplikaci přípravku. Některé potřebné údaje jsou uvedeny na konci této příbalové informace, avšak správná léčba Vašeho onemocnění vyžaduje úzkou a stálou spolupráci s Vaším lékařem.

Instrukce, jak si sám (sama) podáte injekci

Tato část obsahuje informace o tom, jak si podat injekci přípravku Grastofil.

Důležité: nesnažte se dát si injekci, pokud jste neabsolvovali výcvik od svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Grastofil je vstříkován do tkáně těsně pod kůži. Toto je známé jako podkožní injekce.

Vybavení, které budete potřebovat

Pro podání podkožní injekce budete potřebovat:

- novou předplněnou injekční stříkačku Grastofil a
- alkoholové tampóny nebo podobné.

Co bych měl udělat předtím, než si podám podkožní injekci přípravku Grastofil?

1. Vyjměte stříkačku z chladničky. Nechte injekční stříkačku při pokojové teplotě po dobu přibližně 30 minut, nebo držte předplněnou injekční stříkačku jemně v ruce po dobu několika minut. To umožní, aby injekce byla pohodlnější. Nezahřívejte Grastofil žádným jiným způsobem (například neohřívejte ho v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě).
2. Neprotřepávejte předplněnou injekční stříkačku.
3. Neodstraňujte kryt jehly, dokud nejste připraven(a) k injekci.
4. Důkladně si umyjte ruce.
5. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené, čisté místo a dejte veškeré vybavení, které potřebujete, na dosah ruky.

Jak si připravit injekci Grastofil?

Než podáte Grastofil, musíte provést následující kroky:

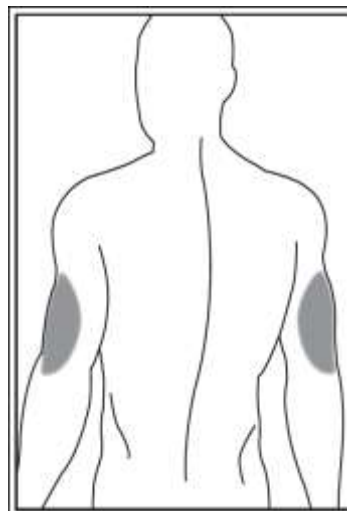
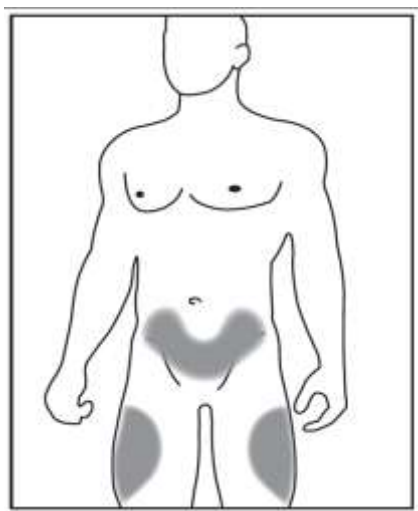
1. Aby nedošlo k ohnutí jehly, jemně vytáhněte kryt jehly, aniž byste s ním otáčel(a).
2. Nedotýkejte se jehly a netlačte na píst.

3. Můžete si všimnout malé vzduchové bubliny v předplněné injekční stříkačce. Nemusíte odstranit vzduchovou bublinu před aplikací. Injekování roztoku se vzduchovou bublinou je neškodné.
4. Injekční stříkačka pro přípravek Grastofil je opatřena objemovou stupnicí. Držte stříkačku jehlou směřující nahoru. Stiskněte píst a posuňte jej pomalu k číslu (ml) na injekční stříkačce, které odpovídá dávce přípravku Grastofil předepsané Vaším lékařem.
5. Nyní můžete použít předplněnou injekční stříkačku.

Kam si mám injekci aplikovat?

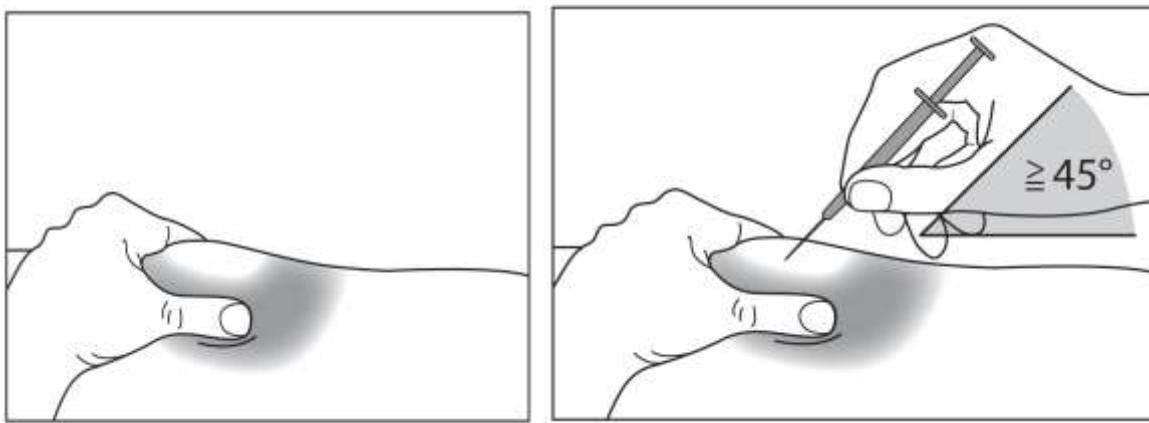
Nejlepší místa k injekci je horní část stehna a břicho. Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, může využít také zadní plochu paží.

Můžete změnit místo vpichu, pokud si všimnete, že je červené nebo bolavé..



Jak si mám injekci aplikovat?

1. Kůži dezinfikujte pomocí alkoholového čtverečku a uchopte kůži (bez mačkání) mezi palcem a ukazováčkem.
2. Zaveďte celou jehlu do kůže, jak Vám ukázal zdravotní sestra nebo lékař.
3. Zlehka zatáhněte za píst, abyste se přesvědčil, že nebyla nabodnuta céva. Pokud vidíte ve stříkačce krev, vytáhněte jehlu a znovu ji vpíchněte na jiném místě.
4. Stlačujte píst pomalým konstantním tlakem, stále držte kožní řasu, dokud nebude injekční stříkačka prázdná.
5. Vytáhněte jehlu a uvolněte kůži.
6. Pokud si všimnete krvavé skvrny, můžete ji jemně setřít smotkem bavlny nebo ubrouskem. Netřete místo vpichu. Pokud je to nutné, můžete místo vpichu zakrýt náplastí.
7. Každou stříkačku použijte jen pro jednu injekci. Nepoužívejte Grastofil, který může zbýt v injekční stříkačce.



Pamatujte: máte-li jakýkoli problém, požádejte o radu či pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Grastofil, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Grastofil, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Grastofil

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou injekci. Poradte se se svým lékařem, kdy si máte aplikovat další injekci.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Grastofil

Váš lékař vám sdělí, kdy máte přestat užívat přípravek Grastofil. Je poměrně běžné absolvovat několik cyklů léčby přípravkem Grastofil. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Svému lékaři během léčby ihned sdělte:

- jestliže se u Vás objeví alergická reakce zahrnující slabost, pokles krevního tlaku, potíže s dýcháním, otok obličeje (anafylaxe), kožní vyrážku, svědivou vyrážku (kopřivka), otok tváře, rtů, úst, jazyka nebo hrdla (angioedém) a dušnost (dyspnoe). Hypersenzitivita je častá u pacientů s rakovinou;
- jestliže se u Vás objeví kašel, horečka a potíže s dýcháním (dušnost), protože mohou být známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Adult Respiratory Distress Syndrome). ARDS je méně častý u pacientů s rakovinou;
- jestliže dostanete bolesti v levém nadbřišku, v levém podžebří nebo v horní části ramene, protože to mohou být problémy se slezinou (zvětšení sleziny (splenomegalie) nebo roztržení sleziny).
- jestliže jste léčen(a) pro závažnou chronickou neutropenii a máte krev v moči (hematurii). Lékař Vám může pravidelně vyšetřovat moč, jestliže se u Vás objeví tento nežádoucí účinek nebo jestliže je ve Vaší moči nalezena bílkovina (proteinurie).
- pokud trpíte některým z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinací: otok nebo otoky, které mohou být spojeny s méně častým močením, potíže s dýcháním, otok břicha a pocit plnosti, a celkový pocit únavy. Tyto příznaky se obvykle objevují velmi rychle. Může se jednat o příznaky ojedinělého onemocnění (mohou se vyskytnout až u 1 z 100 pacientů) s názvem syndrom kapilárního úniku, který způsobuje průnik krve z drobných vlásečnic do těla, což vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Velmi častým nežádoucím účinkem při použití přípravku Grastofil jsou bolesti ve svalech nebo kostech (muskuloskeletální bolesti), které lze zmírnit užíváním běžných přípravků na úlevu od bolesti (analgetik). U pacientů, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeně, se může vyskytnout reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) - to je reakce buněk dárce proti pacientovi, který obdržel transplantát; známky a příznaky zahrnují vyrážku na dlaních a chodidlech a vředy a defekty v ústech, střevě, játrech, kůži, nebo očích, plicích, pochvě a kloubech. U zdravých dárců kmenových buněk je velmi často pozorováno zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza) a snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie); bude je sledovat Váš lékař.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (pozorované u více než 1 osoby z 10 užívajících Grastofil) u pacientů s rakovinou

- změny chemického složení krve
- zvýšení některých enzymů v krvi
- snížená chuť k jídlu
- bolest hlavy
- bolesti v ústech a v krku (bolesti orofaryngu)
- kašel
- průjem
- zvracení
- zácpa
- nevolnost
- kožní vyrážka
- neobvyklá ztráta nebo řídnutí vlasů (alopecie)
- bolesti svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolesti)
- celková slabost (astenie)
- únava
- bolestivost a otok výstelky trávicího ústrojí v rozsahu od dutiny ústní ke konečníku (zánět sliznic)
- dušnost (dyspnoe)

u zdravých dárců kmenových buněk

- snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie)
- zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza)
- bolest hlavy
- bolesti svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolesti)

u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

- zvětšení sleziny (splenomegalie)
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- změny chemického složení krve
- zvýšení některých enzymů v krvi
- bolest hlavy
- krvácení z nosu (epistaxe)
- průjem
- zvětšení jater (hepatomegalie)
- kožní vyrážka
- bolesti svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolesti)
- bolesti kloubů (artralgie)

u pacientů s infekcí HIV

- bolesti svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolesti)

Časté nežádoucí účinky (pozorované u více než 1 ze 100 osob užívajících Grastofil):

u pacientů s rakovinou

- alergická reakce (hypersenzitivita na lék)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- bolest při močení (dysurie)
- bolesti na hrudníku
- vykašlávání krve (hemoptýza)

u zdravých dárců kmenových buněk

- zvýšení některých enzymů v krvi
- dušnost (dyspnoe)
- zvětšení sleziny (splenomegalie)

u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

- roztržení sleziny
- snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie)
- změny chemického složení krve
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)
- neobvyklá ztráta nebo řidnutí vlasů (alopecie)
- onemocnění, které způsobuje, že kosti jsou méně husté a způsobuje jejich slabost, křehkost a pravděpodobnost vzniku zlomenin (osteoporóza)
- krev v moči (hematurie)
- bolest v místě injekce

u pacientů s infekcí HIV

- zvětšení sleziny (splenomegalie)

Méně časté nežádoucí účinky (pozorované u více než 1 z 1000 osob užívajících Grastofil):

u pacientů s rakovinou

- roztržení sleziny
- zvětšení sleziny (splenomegalie)
- silná bolest kostí, na hrudníku, ve střevě nebo v kloubech (krize srpkovité anémie)
- odmítnutí transplantované kostní dřeně (reakce štěpu proti hostiteli)
- bolesti a otoky kloubů podobné dně (pseudodna)
- těžký zánět plic způsobující potíže při dýchání (syndrom akutní dechové tísně)
- plíce nepracují, jak by měly, což způsobuje dušnost (respirační selhání)
- otok plic a/nebo tekutina na plicích (plicní edém)
- zánět plic (intersticiální plicní nemoc)
- abnormální rentgen plic (plicní infiltráty)
- švestkově zbarvené, vyvýšené, bolestivé afekce na končetinách a někdy na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom)
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)
- zhoršení revmatoidní artritidy
- neobvyklá změna moči
- bolest
- poškození jater způsobené ucpáním malých žil v játrech (venookluzivní onemocnění)
- krvácení z plic (plicní hemoragie)
- změna způsobu, jakým Vaše tělo hospodaří s tekutinami, která může mít za následek opuchlost

u zdravých dárců kmenových buněk

- roztržení sleziny
- náhlá život ohrožující alergická reakce (anafylaktická reakce)
- změny chemického složení krve

- krvácení do plic (plicní hemoragie)
- vykašlávání krve (hemoptýza)
- abnormální rentgen plic (plicní infiltráty)
- nedostatečná absorpce kyslíku v plicích (hypoxie)
- zvýšení některých enzymů v krvi
- zhoršení revmatoidní artritidy

u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

- nadbytek bílkovin v moči (proteinurie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Grastofil uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek Grastofil lze vyjmout z chladničky a ponechat jej při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v maximální délce 15 dní, které skončí uplynutím označené doby použitelnosti. Jakmile byl přípravek Grastofil při pokojové teplotě, neměl by se vracet zpátky do chladničky. Všechny injekční stříkačky s přípravkem Grastofil, které byly mimo chladničku po dobu delší než 15 dní, by neměly být používány a měly by být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte přípravek Grastofil, pokud si všimnete, že je zakalený, je zbarven nebo v něm jsou přítomny částice.

Nenasazujte kryt zpět na použité jehly, neboť se můžete náhodně píchnout. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Grastofil obsahuje

- Léčivou látkou je filgrastim. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 48 MU (480 mikrogramů) filgrastimum v 0,5 ml, což odpovídá 0,96 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak přípravek Grastofil vypadá a co obsahuje toto balení

Grastofil je čirý bezbarvý injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce s trvale nasazenou jehlou na těle stříkačky s vytištěnou stupnicí 1/40 od 0,1 ml až do 1ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Grastofil je k dispozici v baleních obsahujících 1 a 5 předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Ελλάδα

Rafarm S.A
Τηλ:+30/2106776550

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

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Nederland

Centrafarm BV
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

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

Polska

STADA Poland Sp.z.oo.
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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Za účelem zlepšení sledovatelnosti faktorů stimulujících kolonie granulocytů by měly být v dokumentaci pacienta zřetelně zaznamenány název přípravku (Grastofil) a číslo šarže podávaného přípravku.

Pokud je to nutné, může být Grastofil ředěn 5% roztokem glukózy. Ředění na výslednou koncentraci nižší než 0,2 MU (2 µg) na ml se nikdy nedoporučuje.

Roztok by měl být před použitím vizuálně zkontrolován. Pouze čirý roztok bez částic může být použit.

Pro pacienty léčené filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, Human Serum Albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném objemu 20 ml, který má být podán injekcí, by celková dávka filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) měly být použity až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Pokud je naředěn v 5% roztoku glukózy, je Grastofil kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.