

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен или инфузионен разтвора съдържа 60 милиона международни единици [MIU] (600 µg) филграстим (filgrastim).

Една предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор съдържа 30 MIU (300 µg) филграстим.

Филграстим (рекомбинантен метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор) се продуцира в *Escherichia coli* K802 чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

1 ml от разтвора съдържа 50 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор

Прозрачен, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Biograstim е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, третиран с утвърдената цитотоксична химиотерапия по повод злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти с повишен риск за протрахирана тежка неутропения, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Безопасността и ефикасността на филграстим е сходна при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Biograstim е показан за мобилизация на периферните кръвни стволови клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни с тежка вродена, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен неутрофилен брой (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ и предшестващи тежки или рецидивиращи се инфекции е показано дългосрочно прилагане на Biograstim с цел повишаване броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Biograstim е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-малък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, за снижаване на риска от бактериални инфекции, когато останалите възможности за овладяването на неутропенията са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Специални изисквания

Терапията с филграстим трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, натрупал опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологията и притежаващ необходимата диагностична апаратура. Процедурите за мобилизация и афереза трябва да се извършват в сътрудничество с онкохематологичен център с достатъчен стаж в тази област, в който проследяването на хематопоеичните стволови клетки може да се извършва коректно.

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Препоръчаната доза филграстим е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден. Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %), прилагана в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане).

В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от проучване при прилагане на еднократна доза свидетелстват за възможно съкращаване на продължителността на въздействие при интравенозно приложение. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай. При рандомизирани клинични изпитания е използвана подкожно прилагана доза 23 MIU (230 µg)/m²/ден (4,0 до 8,4 µg/kg/ден).

Ежедневното прилагане на филграстим трябва да продължи до преминаването на очакваната най-ниска стойност (надир) на броя на неутрофилите и неговото възстановяване в границите на нормата. След утвърдената химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидни левкемии се очаква продължителност на лечението, необходимо за покриване на тези критерии, до 14 дни. След индукционното и консолидиращо лечение на остра миелоидна левкемия, продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на използваната цитотоксична химиотерапия.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, обикновено се наблюдава преходно увеличаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започване на лечението с филграстим. За постигането на траен терапевтичен отговор обаче, лечението с филграстим не трябва да се прекратява преди преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно прекъсване на лечението с филграстим, преди времето на очаквания надир на броя на неутрофилите.

При пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Препоръчаната начална доза филграстим е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана под формата на 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия или 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана чрез продължителна 24-часова подкожна инфузия. Филграстим трябва да се разрежда в 20 ml инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане).

Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия и в рамките на 24 часа след костномозъчната инфузия.

След преминаване на надира на броя на неутрофилите, дневната доза филграстим трябва да се титрира спрямо неутрофилния отговор, както следва:

Брой неутрофили	Адаптиране на дозата филграстим
> 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 поредни дни	Намаляване до 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден
Впоследствие, ако ANC остава > 1,0 x 10 ⁹ /л за още 3 последователни дни	Прекъсване на приема на филграстим
Ако ANC намалее до < 1,0 x 10 ⁹ /л през периода на лечение, дозата филграстим трябва отново да се увеличи в съответствие с горе-описаните стъпки	

За мобилизация на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от аутологична трансплантация на периферни кръвни стволови клетки

Препоръчваната доза филграстим, използван самостоятелно за мобилизация на РВРС е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана като продължителна 24-часова подкожна инфузия или като еднократна ежедневна подкожна инжекция в продължение на 5 до 7 последователни дни. За инфузия филграстим се разрежда в 20 ml инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане). График за левкафереза: често 1 или 2 левкаферези, проведени на 5-ия и 6-и ден, са достатъчни. В други случаи са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на филграстим трябва да продължава до провеждането на последната левкафереза.

Препоръчваната доза филграстим за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден, прилагана ежедневно чрез подкожна инжекция от първия ден след приключването на химиотерапията до преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се провежда през периода на покачване на ANC от < 0,5 x 10⁹/л до > 5,0 x 10⁹/л. При пациенти, на които не е прилагана екстензивна химиотерапия, често една левкафереза е достатъчна. В други случаи се препоръчва провеждането на допълнителни левкаферези.

За мобилизация на РВРС при здрави донори, преди аlogenна трансплантация на периферни кръвни стволови клетки

За мобилизация на РВРС при здрави донори филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден подкожно в продължение на 4 до 5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на 4 x 10⁶ CD34⁺ клетки/kg от телесното тегло на реципиента.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Вродена неутропения

Препоръчваната начална доза е 1,2 MIU (12 µg)/kg/ден, приложена подкожно, като еднократна доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения

Препоръчваната начална доза е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден, приложена подкожно, като еднократна доза или разделена на няколко апликации.

Адаптиране на дозата

Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато се достигне и може да се поддържа неутрофилен брой, надвишаващ 1,5 x 10⁹/л. При получаване на клиничния отговор трябва да се установи минималната ефективна доза за поддържане на това ниво. Необходимо е дългосрочното ежедневно приложение за поддържане на адекватен неутрофилен брой. След терапия от една до две седмици началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от клиничния отговор. След това дозировката може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1 до 2 седмици за поддържане на средния брой неутрофили между 1,5 x 10⁹/л и 10 x 10⁹/л. При пациенти с тежки инфекции може да се обмисли ускорена схема на повишаване на дозата. В клиничните изпитвания 97 % от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза ≤ 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден. Безопасността на

филграстим при дългосрочно прилагане в дози, надвишаващи 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден при пациенти с SCN, не е установена.

При пациенти с HIV инфекция

За обратимост на неутропенията

Препоръчваната начална доза филграстим е 0,1 MIU (1 µg)/kg/ден, прилагана чрез ежедневна подкожна инжекция с титриране максимум до 0,4 MIU (4 µg)/kg/ден до достигане и поддържане на нормалния брой неутрофили ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). При клинични проучвания тези дози предизвикват отговор при > 90 % от пациентите, постигащи обратимост на неутропенията при медиана 2 дни.

При малък брой пациенти (< 10 %) за постигане на обратимост на неутропенията са необходими дози до 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден.

За поддържане на нормален брой неутрофили

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално адаптиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MIU (300 µg)/ден, прилагана чрез подкожна инжекция. В зависимост от ANC на пациента може да се наложи допълнително адаптиране на дозата за поддържане броя на неутрофилите $> 2,0 \times 10^9/l$. При клинични проучвания прилагането на 30 MIU (300 µg)/ден в продължение на 1-7 дни на седмица е необходима за поддържането на $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ с медиана на честотата на прилагане 3 дни на седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим обхващат малък брой пациенти в старческа възраст, но специални проучвания не са провеждани. Затова не могат да бъдат дадени специални препоръки относно дозировката.

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност

Проучванията на филграстим при пациенти с тежка функционална бъбречна или чернодробна недостатъчност показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. Затова, при тези обстоятелства, не се налага адаптиране на дозата.

Педиатрична употреба при SCN и злокачествени заболявания

В програмата за проучване на тежка хронична неутропения (SCN), 65 % от изследваните пациенти са под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Не съществуват разлики в профила на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца.

Препоръчаните дози при педиатричните пациенти са същите като тези при възрастните, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Филграстим не трябва да се използва за повишаване дозата на цитотоксичната химиотерапия над утвърдените схеми на прилагане (вж. по-долу).

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения (синдром на Kostman) с абнормна цитогенетика (вж. по-долу).

Специални предупреждения при пациенти с остра миелоидна левкемия

Злокачествен клетъчен растеж

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор може да ускори растежа на миелоидните клетки *in vitro*, като сходни въздействия могат да се наблюдават и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността на лечението с филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия не са установени. Затова филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от тази при остра миелоидна левкемия.

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична остра миелоидна левкемия (AML) филграстим трябва да се прилага с повишено внимание.

Не са установени безопасността и ефикасността на придобитото на филграстим при пациенти с *de novo* AML под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t(8;21), t(15;17) и inv(16)].

Други специални предупреждения

При продължително лечение с филграстим (повече от 6 месеца) може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

След прилагане на G-CSF се съобщават редки нежелани ефекти от страна на белите дробове, по-специално интерстициална пневмония. Пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония са изложени на по-висок риск. Появата на белодробните симптоми като кашлица, повишена температура, диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробни инфилтрати, и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). При тези случаи лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Съобщава се за синдром на нарушена капилярна пропускливост след прилагане на G-CSF, който се характеризира с хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация. Пациенти, които развиват симптоми на синдром на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получават стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимост от реанимация (вж. точка 4.8).

Специални предупреждения при пациенти с ракови заболявания

Левкоцитоза

При по-малко от 5 % от пациентите, получаващи филграстим в дози, надвишаващи 0,3 MIU/kg/ден (3 µg/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза, обаче, изследването на броя на белите кръвни клетки трябва да се провежда на равни интервали по време на терапията с филграстим. Ако броят левкоцити надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания

надир, приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Ако обаче по време на лечението с филграстим за мобилизация на РВРС броят на левкоцитите се увеличи до $> 70 \times 10^9/L$, приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия във високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (вж. Кратка характеристика на продукта за използваните специфични химиотерапевтични средства).

Сама по себе си терапията с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписания режим), пациентът е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовното проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. С особено внимание трябва да се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Използването на мобилизирани с филграстим РВРС показва понижаване на степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Други специални предупреждения

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прекурсори. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на неутрофилния брой. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, третиран с екстензивна радиотерапия или химиотерапия или тези с туморни инфилтрати на костния мозък).

Има случаи на реакция на присадката срещу приемника (graft versus host disease - GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 5.1).

Повишената хематопоетична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни позитивни костни находки от образно изследване. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образно изследване на костите.

Специални предупреждения при пациенти, подложени на мобилизация на периферните кръвни стволови клетки

Мобилизация

Не са провеждани проспективни рандомизирани сравнения между двата препоръчвани мобилизационни метода (самостоятелното използване на филграстим или комбинираното му приложение с миелосупресивна химиотерапия) в рамките на една и съща популация пациенти. Степента на вариране между отделните пациенти и между резултатите от лабораторните изследвания на $CD34^+$ клетките означава, че прякото сравняване на различните проучвания е трудно. Това затруднява препоръчването на оптималния метод. При избора на мобилизационен метод трябва да се вземат предвид целите на лечението като цяло за всеки отделен пациент.

Предварителна експозиция на цитотоксични средства

Възможно е пациентите, предварително подложени на високоекстензивна миелосупресивна терапия, да не показват достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчваната минимална продукция ($2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ клетки/kg) или акселерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични агенти показват специфична токсичност към хематопоезичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, предшестващи опитите за прогениторна мобилизация, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или BCNU едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. Препоръчва се планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента при предстояща трансплантация на периферни кръвни стволови клетки. В тези случаи трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия във високи дози. Ако прирастът е недостатъчен според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

Оценка на продукцията на стволови клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третирани с филграстим трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на CD34⁺ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и следователно резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след високи дози химиотерапия показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg се основава на научни съобщения и има като резултат адекватно хематологично преустройство. Продукции, надвишаващи този минимален прираст, корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности – с по-бавно възстановяване.

Специални предупреждения при здрави донори, подложени на мобилизация на периферните кръвни стволови клетки

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза при здравите донори и трябва да се прилага само за целите на алогенната стволово-клетъчна трансплантация.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки. С особено внимание трябва да се оценяват хематологичните стойности и данните за инфекциозни заболявания.

Безопасността и ефикасността на филграстим не са оценявани при здрави донори на възраст < 16 години или > 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити < $100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35 % от изследваните пациенти. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой < $50 \times 10^9/l$, отдадени на левкаферезата.

При необходимост от прилагането на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити < $100 \times 10^9/l$ преди левкаферезата; най-общо аферезата не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите < $75 \times 10^9/l$.

Левкаферезата не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата.

Лечението с филграстим трябва да се преустанови или дозата да се намали, ако броят на левкоцитите нарасне до > $70 \times 10^9/l$.

Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на PBPC, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Наблюдавани са преходни цитогенетични модификации след прилагане на G-CSF при здрави донори. Значимостта на тези промени за развитието на злокачествени хематологични заболявания не е известна. Дългосрочно проследяване на донори по отношение на безопасността е в процес на провеждане. Не може да бъде изключен рискът от провокиране на злокачествено миелоидно клониране. Препоръчва се центърът за афереза да извършва системно регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки в продължение на най-малко 10 години, за да се осигури наблюдение на дългосрочната безопасност.

Чести, но като цяло асимптомни случаи на спленомегалия, и много редки случаи на руптура на слезката са съобщавани при здрави донори и пациенти, подложени на лечение с G-CSF. Някои от случаите на руптура на слезката са били фатални. Затова големината на слезката трябва да се мониторира внимателно (напр. клиничен преглед, ултразвук). Диагнозата руптура на слезката трябва да се обмисли при донори и/или пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка в горната част на рамото.

При нормални донори нежелани събития от страна на дихателната система (хемофтиза, пулмонална хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) се съобщават много рядко при постмаркетинговия опит. В случай на съмнение за или доказано нежелано събитие от страна на дихателната система, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с филграстим и да се осигури подходяща медицинска грижа.

Специални предупреждения при реципиенти на алогенни PBPC, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенните PBPC присадки и реципиента се свързват с повишен риск от развитие на остра или хронична GvHD, в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предупреждения при пациенти с SCN

Кръвна картина

Броят на тромбоцитите трябва да се мониторира стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е периодично прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения, т.е. броят на тромбоцитите се задържа постоянно $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Стриктно мониториране на клетъчния брой се изисква и поради възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоезични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално и тромбоцитно броене, и оценка на костномозъчната морфология и kariотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с SCN, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3 %) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с вродена неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12 % от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка се установяват патологични изменения, в това число монозомия 7. Ако пациенти с SCN развият цитогенетични аномалии, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да бъдат внимателно преценени. Преустановяване на

приложението на филграстим е наложително при поява на MDS или левкемия. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с SCN не предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предупреждения

Причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции, трябва да се изключат.

Уголемяването на слезката е пряк резултат от лечението с филграстим. 31 % от пациентите в проучванията са с документирана палпаторно установена спленомегалия. Нарастване на обема, измерено рентгенографски, възниква още в ранните етапи на лечението с филграстим и има тенденция към образуване на плато. Установено е дозозависимо забавяне или преустановяване на уголемяването на слезката; при 3 % от пациентите се е наложила спленектомия. Големината на слезката трябва да се измерва редовно. Палпацията на корема е достатъчна за определяне на абнормно увеличаване на обема на слезката.

При малък брой пациенти възниква хематурия. Проследяването на това събитие изисква периодично извършване на анализ на урината.

Безопасността и ефикасността при новородени и пациенти с автоимунна неутропения не е установена.

Специални предупреждения при пациенти с HIV инфекция

Кръвна картина

Необходимо е стриктно мониториране на ANC, особено в първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на неутрофилния брой при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва измерване на ANC два пъти на ден, ежедневно. След което измерването на ANC трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MIU (300 µg)/ден филграстим се наблюдават големи флуктуации на индивидуалните ANC. За определяне на най-ниската стойност (надир) на ANC при пациента се препоръчва вземането на кръвните проби се извършва непосредствено преди всяко прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти

Терапията с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятността от получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени състояния, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси – напр. лимфома. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествени заболявания е необходимо назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечението на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес не са добре проучени

Специални предупреждения при сърповидноклетъчна анемия

Кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, са съобщавани при употреба на филграстим, при лица с това заболяване. Изисква се повишено внимание от страна на лекарите

при прилагането на филграстим при пациенти със сърповидноклетъчна анемия само след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

Помощни вещества

Biograftim съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) на една предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивен цитотоксичен химиотерапевтичен агент, не е категорично доказана. Поради чувствителност на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия прилагането на филграстим не се препоръчва през периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-флуороурацил, показват възможна екзацербация на тежестта на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини не са клинично изпитани.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, съществува вероятност от потенциращ ефект върху филграстим. Няма данни, че такова взаимодействие може да бъде вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват адекватни данни от употребата на филграстим при бременни жени. Налице са научни съобщения за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Филграстим не трябва да се употребява по време на бременност, освен при абсолютна необходимост.

Кърмене

Не е известно дали филграстим се екскретира в кърмата. Екскрецията на филграстим в млякото не е проучена при животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да продължи/преустанови терапията с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с филграстим за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Филграстим повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентът усеща умора, се препоръчва да шофира или управлява машини с повишено внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Проведени са клинични проучвания, обхващащи 541 раково болни и 188 здрави доброволци, третирани с Biograftim. Профилът на безопасност на Biograftim при тези клинични проучвания е в съответствие с този на референтния продукт, прилаган в тези проучвания.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, се съобщава нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) при онкологични пациенти, подложени на химиотерапия и при здрави донори, подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки след приложение на G-CSF; вж. точка 4.4 и подточка “Описание на избрани нежелани лекарствени реакции” от точка 4.8.

По публикувани данни при лечение с филграстим са наблюдавани следните нежелани реакции и тяхната честота.

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните данни за честота:

Много чести:	$\geq 1/10$
Чести:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести:	$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$
Редки:	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$
Много редки:	$< 1/10\ 000$
с неизвестна честота:	от наличните данни не може да бъде направена оценка

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

При раково болни

При клинични проучвания най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на филграстим в препоръчаните дози, са лека до умерена мускулно-скелетна болка, възникваща при 10 % от пациентите, и тежка мускулно-скелетна болка, възникваща при 3 % от пациентите. Обикновено мускулно-скелетната болка се контролира със стандартни аналгетици. По-редките нежелани лекарствени реакции включват микционни нарушения, предимно лека или умерена дизурия.

В рандомизирани, плацебо контролирани клинични изпитвания, прилагането на филграстим не води до повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксичната химиотерапия. Съобщаваните нежелани лекарствени реакции са с еднаква честота при пациенти, третирани с филграстим/химиотерапия и плацебо/химиотерапия, включват гадене и повръщане, алоpecia, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожни обриви, гръдна болка, обща слабост, възпалено гърло, запек и неуточнена болка.

Обратими, дозозависими и обикновено леко до умерено повишение на нивата на лактат дехидрогеназата (LDH), алкалната фосфатаза, пикочната киселина в серума и гама-глутамил трансферазата (GGT) се наблюдават респективно при приблизително 50 %, 35 %, 25 % и 10 % от пациентите, лекувани с филграстим в препоръчаната доза.

Съобщавани са единични случаи на обратим спад в артериалното налягане, които не изискват клинично лечение.

Има съобщения за случаи на GvHD и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 5.1).

Съобщавани са единични случаи на съдови нарушения, в това число венооклузивно заболяване и нарушения в обема на течностите при пациенти, подложени на високи дози химиотерапия, с последваща автоложна трансплантация на костен мозък. Причинно-следствената връзка с филграстим не е установена.

При пациенти, лекувани с филграстим, много рядко се съобщава за появата на кожен васкулит. Механизмът на васкулита при пациенти, приемащи филграстим, не е известен.

Съобщавани са единични случаи на проява на синдрома на Sweet (остра фебрилна дерматоза). Тъй като значителен процент от тези пациенти страдат от левкемия (състояние, за което е известно, че е свързано със синдрома на Sweet), причинно-следствената връзка с филграстим не е установена.

В отделни случаи е наблюдавано обостряне на ревматоидния артрит.

Има съобщения за псевдоподагра при пациенти с рак, лекувани с филграстим.

Редки нежелани лекарствени реакции от страна на белите дробове, в това число пневмония, белодробен едем и белодробни инфилтрати, са съобщавани в някои случаи, завършващи с дихателна недостатъчност или респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS), които могат да доведат до фатален изход (вж. точка 4.4).

Алергични реакции: реакции от алергичен тип, включително анафилаксия, кожен обрив, уртикария, ангиоедема, диспнея и хипотония, възникващи при първоначалното или последващо лечение, са съобщавани при пациенти, приемащи филграстим. Като цяло, съобщенията зачестяват след интравенозно приложение. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде трайно преустановено.

Съобщават се изолирани случаи на кризи на сърповидноклетъчна анемия при пациенти с това заболяване (вж. точка 4.4).

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишена алкална фосфатаза, повишена LDH, повишена пикочна киселина
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Съдови нарушения	Редки	Съдови нарушения
	Нечести	Синдром на нарушена капилярна пропускливост*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица, възпалено гърло
	Много редки	Белодробни инфилтрати
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене/Повръщане
	Чести	Запек, анорексия, диария, мукозит
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишена GGT
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алопеция, кожен обрив
	Много редки	Синдром на Sweet, кожен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Гръдна болка, мускулно-скелетна болка
	Много редки	Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Микционни нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, обща слабост
	Нечести	Неустановена болка
	Много редки	Алергична реакция
*Вижте подточка "Описание на избрани нежелани лекарствени реакции" от точка 4.8		

При мобилизация на периферни кръвни стволови клетки при здрави донори

Най-често съобщаваната нежелана реакция е лека до умерена преходна мускулно-скелетна болка. При 41 % от донорите е наблюдавана левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$), а при 35 % от донорите е наблюдавана преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкаферезата.

При здрави донори, приемащи филграстим, се съобщава за обратимо, незначително увеличение в нивата на алкалната фосфатаза, LDH, SGOT (серумна глутамат-оксалацетат трансминаза) и пикочна киселина, без клинични последици.

Много рядко се наблюдава обостряне на симптомите на ревматоиден артрит.

Много рядко се съобщават симптоми, предполагащи тежки алергични реакции.

В проучвания върху донори на PBPC се съобщава за главоболие, предполагаемо свързано с приема на филграстим.

Чести, но най-общо асимптоматични случаи на спленомегалия, както и много редки случаи на руптура на слезката се съобщават при здрави донори и пациенти след прилагане на G-CSF (вж. точка 4.4).

При нормални донори при постмаркетинговия опит има съобщения за нежелани събития от страна на дихателната система (хемофтиза, пулмонална хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) (вж. точка 4.4).

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Нарушения на слезката
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишена алкална фосфатаза, повишена LDH
	Нечести	Повишена SGOT, хиперурицемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Съдови нарушения	Нечести	Синдром на нарушена капилярна пропускливост*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Нечести	Обостряне на ревматоиден артрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Тежка алергична реакция
*Вижте подточка "Описание на избрани нежелани лекарствени реакции" от точка 4.8		

При пациенти с SCN

Съобщавани са нежелани реакции, свързани с лечението с филграстим, при пациенти с тежка хронична неутропения (SCN), като в някои случаи честотата показва тенденция за намаляване с времето.

Най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на филграстим, са болка в костите и обща мускулно-скелетна болка.

Други нежелани реакции включват уголемяване на слезката, в малък брой случаи прогресиращо, и тромбоцитопения. Обикновено при по-малко от 10 % от пациентите се съобщава за главоболие и диария скоро след започване на лечението с филграстим. Съобщавани са и анемия и кръвотечение от носа.

Наблюдавани са обратими, клинично асимптоматични увеличения в серумните нива на пикочната киселина, лактат дехидрогеназата и алкалната фосфатаза. Наблюдавани са и преходни, умерени понижения в нивата на кръвната захар след хранене.

Нежелани реакции, вероятно свързани с лечението с филграстим и обикновено възникващи при < 2 % от SCN пациентите, са ефекти на мястото на инжектиране, главоболие, хепатомегалия, артралгия, алоpecia, остеопороза и обрив.

При дългосрочна употреба при 2 % от SCN пациентите се съобщава за кожен васкулит. Наблюдавани са много малко случаи на протеинурия.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия, спленомегалия
	Чести	Тромбоцитопения
	Нечести	Нарушения на слезката
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижено ниво на глюкозата, повишена алкална фосфатаза, повишена LDH, хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кръвотечение от носа
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алоpecia, кожен васкулит, болка в мястото на инжектиране, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Остеопороза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Хематурия, протеинурия

При пациенти с HIV

При клинични проучвания единствените нежелани реакции, системно считани за свързани с прилагането на филграстим, са мускулно-скелетна болка, лека до умерена болка в костите и миалгия. Честотата на тези събития е сходна със съобщаваната при раково болни пациенти.

При < 3 % от пациентите се съобщава за уголемяване на слезката, свързано с прилагането на филграстим. При всички случаи физикалното изследване установява леко до умерено уголемяване, а клинично развитие е доброкачествено; няма пациенти с диагноза хиперспленизъм и такива, подложени на спленектомия. Тъй като уголемяването на слезката е обичайна находка при пациентите с HIV инфекция и присъства в различна степен при повечето пациенти със СПИН, връзката му с лечението с филграстим остава недоказана.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвната и лимфна системи	Чести	Нарушения на слезката
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Съобщени са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост при постмаркетинговата употреба на G-CSF. Те обикновено настъпват при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, сепсис, приемащи няколко лекарства за химиотерапия или подложени на афереза (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

Преустановяването на терапията с филграстим обикновено води до 50 % намаляване на броя на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, колониостимулиращи фактори, АТС код: L03AA02

Biograstim е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Biograstim, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с SCN филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили, в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчаните дози. Изследванията на хемотропичната и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50 % в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността

на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането с филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните стволови клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно Европейско проучване, оценяващо употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва повишаване на риска за GvHD, свързана с лечението смъртност (СЛС) и смъртност при прилагане на G-CSF. При едно отделно ретроспективно международно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии не е бил установен ефект по отношение на риска за GvHD, СЛС и смъртността. Метаанализ на проучванията за алогенна трансплантация, включващ резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и едно проучване случай-контрола, не установява ефект по отношение на риска за остра GvHD, хронична GvHD или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95 % ДИ) за GvHD и СЛС след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Публикация	Период на проучването	N	Остра GvHD степен II-IV	Хронична GvHD	СЛС
Метаанализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Анализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация през този период; при някои проучвания е използван GM-CSF (гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор)					
^b Анализът обхваща пациенти, получаващи костномозъчна трансплантация през този период					

Преди алогенна РВРС трансплантация, употребата на филграстим за мобилизация на РВРС при здрави донори позволява събиране на 4×10^6 CD34⁺ клетки/kg от телесното тегло на реципиента, при повечето донори след две левкаферези. Здравите донори получават доза от 10 µg/kg/ден, прилагана подкожно в продължение на 4 до 5 последователни дни.

Прилагането на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво нарастване на абсолютния брой неутрофили в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планирания режим на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите, третирани с филграстим, показват ускорена HIV репликация.

Както при другите хемопоетични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

Ефикасността и безопасността на Biograstim са оценявани в рандомизирани, контролирани проучвания фаза III върху рак на гърдата, белодробен рак и неходжкинов лимфом. По отношение на продължителността на тежката неутропения и честотата на фебрилната неутропения не са установени релевантни разлики между Biograstim и референтния продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Рандомизирани, единично–слепи, кръстосани проучвания с прилагане на еднократна доза върху 196 здрави доброволци показват, че фармакокинетичният профил на Biograstim е сравним с този на референтния продукт след подкожно и интравенозно приложение.

Установено е, че както при венозно, така и при подкожно приложение клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи ред. Елиминационният полуживот на филграстим в серума е около 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия на филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарството и показва сравним полуживот. Съществува положителна линейна корелация между дозата, прилагана интравенозно или подкожно, и серумната концентрация на филграстим. След подкожно приложение на препоръчваните дози серумните концентрации имат стойности над 10 ng/ml в продължение на 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

При раково болни фармакокинетичният профил на Biograstim е сравним с този на референтния продукт след еднократно и многократно подкожно приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и локален толеранс.

Предклиничните данни на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност при многократно прилагане, разкриват очакваните фармакологични ефекти, в това число увеличаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна хематопоеза и уголемяване на слезката.

Не е наблюдавано въздействие върху фертилитета на мъжки и женски плъхове или върху бременността при плъхове. От проучванията при плъхове и зайци няма данни, че филграстим е тератогенен. При зайците се наблюдава по-голяма честота на загуба на фетуса, но малформации не са наблюдавани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Biograstim не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Разреденият филграстим може да полепне по стъклото и пластмасовите материали, ако не е разреден по начина, указан в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване е доказана за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8 °C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана със или без обезопасяващо устройство, което да предпазва от убождане с иглата или от нейното повторно използване.

Опаковки, съдържащи 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml разтвор или групови опаковки, съдържащи 10 (2 опаковки по 5 броя) предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При необходимост Biograstim може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %).

Разреждането до крайна концентрация под 0,2 MIU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml.

Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MIU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) разтвор на човешки албумин.

Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) Biograstim е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Biograstim не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Biograstim са предназначени за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури не повлиява отрицателно стабилността на Biograstim.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/450/001
EU/1/08/450/002
EU/1/08/450/003
EU/1/08/450/004
EU/1/08/450/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2008 г.
Дата на последно подновяване: 25 юли 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен или инфузионен разтвора съдържа 60 милиона международни единици [MIU] (600 µg) филграстим (filgrastim).

Една предварително напълнена спринцовка с 0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор съдържа 48 MIU (480 µg) филграстим.

Филграстим (рекомбинантен метионил–човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор) се продуцира в *Escherichia coli* K802 чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

1 ml от разтвора съдържа 50 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор

Прозрачен, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Biograstim е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, третирани с утвърдената цитотоксична химиотерапия по повод злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти с повишен риск за протрахирана тежка неутропения, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Безопасността и ефикасността на филграстим е сходна при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Biograstim е показан за мобилизация на периферните кръвни стволови клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни с тежка вродена, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен неутрофилен брой (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ и предшестващи тежки или рецидивирани се инфекции е показано дългосрочно прилагане на Biograstim с цел повишаване броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Biograstim е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-малък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, за снижаване на риска от бактериални инфекции, когато останалите възможности за овладяването на неутропенията са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Специални изисквания

Терапията с филграстим трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, натрупал опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологията и притежаващ необходимата диагностична апаратура. Процедурите за мобилизация и афереза трябва да се извършват в сътрудничество с онкохематологичен център с достатъчен стаж в тази област, в който проследяването на хематопоеичните стволови клетки може да се извършва коректно.

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Препоръчаната доза филграстим е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден. Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %), прилагана в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане).

В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от проучване при прилагане на еднократна доза свидетелстват за възможно съкращаване на продължителността на въздействие при интравенозно приложение. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай. При рандомизирани клинични изпитания е използвана подкожно прилагана доза 23 MIU (230 µg)/m²/ден (4,0 до 8,4 µg/kg/ден).

Ежедневното прилагане на филграстим трябва да продължи до преминаването на очакваната най-ниска стойност (надир) на броя на неутрофилите и неговото възстановяване в границите на нормата. След утвърдената химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидни левкемии се очаква продължителност на лечението, необходимо за покриване на тези критерии, до 14 дни. След индукционното и консолидиращо лечение на остра миелоидна левкемия, продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на използваната цитотоксична химиотерапия.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, обикновено се наблюдава преходно увеличаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започване на лечението с филграстим. За постигането на траен терапевтичен отговор обаче, лечението с филграстим не трябва да се прекратява преди преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно прекъсване на лечението с филграстим, преди времето на очаквания надир на броя на неутрофилите.

При пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Препоръчаната начална доза филграстим е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана под формата на 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия или 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана чрез продължителна 24-часова подкожна инфузия. Филграстим трябва да се разрежда в 20 ml инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане).

Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия и в рамките на 24 часа след костномозъчната инфузия.

След преминаване на надира на броя на неутрофилите, дневната доза филграстим трябва да се титрира спрямо неутрофилния отговор, както следва:

Брой неутрофили	Адаптиране на дозата филграстим
> 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 поредни дни	Намаляване до 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден
Впоследствие, ако ANC остава > 1,0 x 10 ⁹ /л за още 3 последователни дни	Прекъсване на приема на филграстим
Ако ANC намалее до < 1,0 x 10 ⁹ /л през периода на лечение, дозата филграстим трябва отново да се увеличи в съответствие с горе-описаните стъпки	

За мобилизация на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от аутологична трансплантация на периферни кръвни стволови клетки

Препоръчваната доза филграстим, използван самостоятелно за мобилизация на РВРС е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден, прилагана като продължителна 24-часова подкожна инфузия или като еднократна ежедневна подкожна инжекция в продължение на 5 до 7 последователни дни. За инфузия филграстим се разрежда в 20 ml инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) (вж. точка 6.6 относно инструкциите за разреждане). График за левкафереза: често 1 или 2 левкаферези, проведени на 5-ия и 6-и ден, са достатъчни. В други случаи са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на филграстим трябва да продължава до провеждането на последната левкафереза.

Препоръчваната доза филграстим за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден, прилагана ежедневно чрез подкожна инжекция от първия ден след приключването на химиотерапията до преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се провежда през периода на покачване на ANC от < 0,5 x 10⁹/л до > 5,0 x 10⁹/л. При пациенти, на които не е прилагана екстензивна химиотерапия, често една левкафереза е достатъчна. В други случаи се препоръчва провеждането на допълнителни левкаферези.

За мобилизация на РВРС при здрави донори, преди аlogenна трансплантация на периферни кръвни стволови клетки

За мобилизация на РВРС при здрави донори филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден подкожно в продължение на 4 до 5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на 4 x 10⁶ CD34⁺ клетки/kg от телесното тегло на реципиента.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Вродена неутропения

Препоръчваната начална доза е 1,2 MIU (12 µg)/kg/ден, приложена подкожно, като еднократна доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения

Препоръчваната начална доза е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден, приложена подкожно, като еднократна доза или разделена на няколко апликации.

Адаптиране на дозата

Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато се достигне и може да се поддържа неутрофилен брой, надвишаващ 1,5 x 10⁹/л. При получаване на клиничния отговор трябва да се установи минималната ефективна доза за поддържане на това ниво. Необходимо е дългосрочното ежедневно приложение за поддържане на адекватен неутрофилен брой. След терапия от една до две седмици началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от клиничния отговор. След това дозировката може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1 до 2 седмици за поддържане на средния брой неутрофили между 1,5 x 10⁹/л и 10 x 10⁹/л. При пациенти с тежки инфекции може да се обмисли ускорена схема на повишаване на дозата. В клиничните изпитвания 97 % от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза ≤ 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден. Безопасността на

филграстим при дългосрочно прилагане в дози, надвишаващи 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден при пациенти с SCN, не е установена.

При пациенти с HIV инфекция

За обратимост на неутропенията

Препоръчваната начална доза филграстим е 0,1 MIU (1 µg)/kg/ден, прилагана чрез ежедневна подкожна инжекция с титриране максимум до 0,4 MIU (4 µg)/kg/ден до достигане и поддържане на нормалния брой неутрофили ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). При клинични проучвания тези дози предизвикват отговор при > 90 % от пациентите, постигащи обратимост на неутропенията при медиана 2 дни.

При малък брой пациенти (< 10 %) за постигане на обратимост на неутропенията са необходими дози до 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден.

За поддържане на нормален брой неутрофили

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално адаптиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MIU (300 µg)/ден, прилагана чрез подкожна инжекция. В зависимост от ANC на пациента може да се наложи допълнително адаптиране на дозата за поддържане броя на неутрофилите $> 2,0 \times 10^9/l$. При клинични проучвания прилагането на 30 MIU (300 µg)/ден в продължение на 1-7 дни на седмица е необходима за поддържането на $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ с медиана на честотата на прилагане 3 дни на седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим обхващат малък брой пациенти в старческа възраст, но специални проучвания не са провеждани. Затова не могат да бъдат дадени специални препоръки относно дозировката.

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност

Проучванията на филграстим при пациенти с тежка функционална бъбречна или чернодробна недостатъчност показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. Затова, при тези обстоятелства, не се налага адаптиране на дозата.

Педиатрична употреба при SCN и злокачествени заболявания

В програмата за проучване на тежка хронична неутропения (SCN), 65 % от изследваните пациенти са под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Не съществуват разлики в профила на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца.

Препоръчваните дози при педиатричните пациенти са същите като тези при възрастните, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Филграстим не трябва да се използва за повишаване дозата на цитотоксичната химиотерапия над утвърдените схеми на прилагане (вж. по-долу).

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения (синдром на Kostman) с абнормна цитогенетика (вж. по-долу).

Специални предупреждения при пациенти с остра миелоидна левкемия

Злокачествен клетъчен растеж

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор може да ускори растежа на миелоидните клетки *in vitro*, като сходни въздействия могат да се наблюдават и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността на лечението с филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия не са установени. Затова филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от тази при остра миелоидна левкемия.

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична остра миелоидна левкемия (AML) филграстим трябва да се прилага с повишено внимание.

Не са установени безопасността и ефикасността на придобитото на филграстим при пациенти с *de novo* AML под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t(8;21), t(15;17) и inv(16)].

Други специални предупреждения

При продължително лечение с филграстим (повече от 6 месеца) може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

След прилагане на G-CSF се съобщават редки нежелани ефекти от страна на белите дробове, по-специално интерстициална пневмония. Пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония са изложени на по-висок риск. Появата на белодробните симптоми като кашлица, повишена температура, диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробни инфилтрати, и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). При тези случаи лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Съобщава се за синдром на нарушена капилярна пропускливост след прилагане на G-CSF, който се характеризира с хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация. Пациенти, които развиват симптоми на синдром на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получават стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимост от реанимация (вж. точка 4.8).

Специални предупреждения при пациенти с ракови заболявания

Левкоцитоза

При по-малко от 5 % от пациентите, получаващи филграстим в дози, надвишаващи 0,3 MIU/kg/ден (3 µg/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза, обаче, изследването на броя на белите кръвни клетки трябва да се провежда на равни интервали по време на терапията с филграстим. Ако броят левкоцити надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания

надир, приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Ако обаче по време на лечението с филграстим за мобилизация на РВРС броят на левкоцитите се увеличи до $> 70 \times 10^9/L$, приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия във високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (вж. Кратка характеристика на продукта за използваните специфични химиотерапевтични средства).

Сама по себе си терапията с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписания режим), пациентът е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовното проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. С особено внимание трябва да се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Използването на мобилизирани с филграстим РВРС показва понижаване на степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Други специални предупреждения

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прекурсори. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на неутрофилния брой. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, третиран с екстензивна радиотерапия или химиотерапия или тези с туморни инфилтрати на костния мозък).

Има случаи на реакция на присадката срещу приемника (graft versus host disease - GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 5.1).

Повишената хематопоетична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни позитивни костни находки от образно изследване. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образно изследване на костите.

Специални предупреждения при пациенти, подложени на мобилизация на периферните кръвни стволови клетки

Мобилизация

Не са провеждани проспективни рандомизирани сравнения между двата препоръчвани мобилизационни метода (самостоятелното използване на филграстим или комбинираното му приложение с миелосупресивна химиотерапия) в рамките на една и съща популация пациенти. Степента на вариране между отделните пациенти и между резултатите от лабораторните изследвания на $CD34^+$ клетките означава, че прякото сравняване на различните проучвания е трудно. Това затруднява препоръчването на оптималния метод. При избора на мобилизационен метод трябва да се вземат предвид целите на лечението като цяло за всеки отделен пациент.

Предварителна експозиция на цитотоксични средства

Възможно е пациентите, предварително подложени на високоекстензивна миелосупресивна терапия, да не показват достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчваната минимална продукция ($2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ клетки/kg) или акселерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични агенти показват специфична токсичност към хематопоезичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, предшестват опитите за прогениторна мобилизация, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или BCNU едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. Препоръчва се планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента при предстояща трансплантация на периферни кръвни стволови клетки. В тези случаи трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия във високи дози. Ако прирастът е недостатъчен според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

Оценка на продукцията на стволови клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третирани с филграстим трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флуоцитометричния анализ на броя на CD34⁺ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и следователно резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след високи дози химиотерапия показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg се основава на научни съобщения и има като резултат адекватно хематологично преустройство. Продукции, надвишаващи този минимален прираст, корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности – с по-бавно възстановяване.

Специални предупреждения при здрави донори, подложени на мобилизация на периферните кръвни стволови клетки

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза при здравите донори и трябва да се прилага само за целите на алогенната стволово-клетъчна трансплантация.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки. С особено внимание трябва да се оценяват хематологичните стойности и данните за инфекциозни заболявания.

Безопасността и ефикасността на филграстим не са оценявани при здрави донори на възраст < 16 години или > 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити < $100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35 % от изследваните пациенти. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой < $50 \times 10^9/l$, отдадени на левкаферезата.

При необходимост от прилагането на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити < $100 \times 10^9/l$ преди левкаферезата; най-общо аферезата не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите < $75 \times 10^9/l$.

Левкаферезата не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата.

Лечението с филграстим трябва да се преустанови или дозата да се намали, ако броят на левкоцитите нарасне до > $70 \times 10^9/l$.

Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на PBPC, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Наблюдавани са преходни цитогенетични модификации след прилагане на G-CSF при здрави донори. Значимостта на тези промени за развитието на злокачествени хематологични заболявания не е известна. Дългосрочно проследяване на донори по отношение на безопасността е в процес на провеждане. Не може да бъде изключен рискът от провокиране на злокачествено миелоидно клониране. Препоръчва се центърът за афереза да извършва системно регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки в продължение на най-малко 10 години, за да се осигури наблюдение на дългосрочната безопасност.

Чести, но като цяло асимптомни случаи на спленомегалия, и много редки случаи на руптура на слезката са съобщавани при здрави донори и пациенти, подложени на лечение с G-CSF. Някои от случаите на руптура на слезката са били фатални. Затова големината на слезката трябва да се мониторира внимателно (напр. клиничен преглед, ултразвук). Диагнозата руптура на слезката трябва да се обмисли при донори и/или пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка в горната част на рамото.

При нормални донори нежеланите събития от страна на дихателната система (хемофтиза, пулмонална хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) се съобщават много рядко при постмаркетинговия опит. В случай на съмнение за или доказано нежелано събитие от страна на дихателната система, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с филграстим и да се осигури подходяща медицинска грижа.

Специални предупреждения при реципиенти на аlogenни PBPC, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между аlogenните PBPC присадки и реципиента се свързват с повишен риск от развитие на остра или хронична GvHD, в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предупреждения при пациенти с SCN

Кръвна картина

Броят на тромбоцитите трябва да се мониторира стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е периодично прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения, т.е. броят на тромбоцитите се задържа постоянно $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Стриктно мониториране на клетъчния брой се изисква и поради възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоезични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално и тромбоцитно броене, и оценка на костномозъчната морфология и kariотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с SCN, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3 %) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с вродена неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12 % от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка се установяват патологични изменения, в това число монозомия 7. Ако пациенти с SCN развият цитогенетични аномалии, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да бъдат внимателно преценени. Преустановяване на

приложението на филграстим е наложително при поява на MDS или левкемия. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с SCN не предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предупреждения

Причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции, трябва да се изключат.

Уголемяването на слезката е пряк резултат от лечението с филграстим. 31 % от пациентите в проучванията са с документирана палпаторно установена спленомегалия. Нарастване на обема, измерено рентгенографски, възниква още в ранните етапи на лечението с филграстим и има тенденция към образуване на плато. Установено е дозозависимо забавяне или преустановяване на уголемяването на слезката; при 3 % от пациентите се е наложила спленектомия. Големината на слезката трябва да се измерва редовно. Палпацията на корема е достатъчна за определяне на абнормно увеличаване на обема на слезката.

При малък брой пациенти възниква хематурия. Проследяването на това събитие изисква периодично извършване на анализ на урината.

Безопасността и ефикасността при новородени и пациенти с автоимунна неутропения не е установена.

Специални предупреждения при пациенти с HIV инфекция

Кръвна картина

Необходимо е стриктно мониториране на ANC, особено в първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на неутрофилния брой при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва измерване на ANC два пъти на ден, ежедневно. След което измерването на ANC трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MIU (300 µg)/ден филграстим се наблюдават големи флуктуации на индивидуалните ANC. За определяне на най-ниската стойност (надир) на ANC при пациента се препоръчва вземането на кръвните проби се извършва непосредствено преди всяко прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти

Терапията с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятността от получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени състояния, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси – напр. лимфома. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествени заболявания е необходимо назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечението на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес не са добре проучени

Специални предупреждения при сърповидноклетъчна анемия

Кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, са съобщавани при употреба на филграстим, при лица с това заболяване. Изисква се повишено внимание от страна на лекарите

при прилагането на филграстим при пациенти със сърповидноклетъчна анемия само след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

Помощни вещества

Biograftim съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) на една предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивен цитотоксичен химиотерапевтичен агент, не е категорично доказана. Поради чувствителност на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия прилагането на филграстим не се препоръчва през периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-флуороурацил, показват възможна екзацербация на тежестта на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини не са клинично изпитани.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, съществува вероятност от потенциращ ефект върху филграстим. Няма данни, че такова взаимодействие може да бъде вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват адекватни данни от употребата на филграстим при бременни жени. Налице са научни съобщения за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Филграстим не трябва да се употребява по време на бременност, освен при абсолютна необходимост.

Не е известно дали филграстим се екскретира в кърмата. Екскрецията на филграстим в млякото не е проучена при животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да продължи/преустанови терапията с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с филграстим за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Филграстим повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентът усеща умора, се препоръчва да шофира или управлява машини с повишено внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Проведени са клинични проучвания, обхващащи 541 раково болни и 188 здрави доброволци, третирани с Biograftim. Профилът на безопасност на Biograftim при тези клинични проучвания е в съответствие с този на референтния продукт, прилаган в тези проучвания.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, се съобщава нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) при онкологични пациенти, подложени на химиотерапия и при здрави донори, подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки след приложение на G-CSF; вж. точка 4.4 и подточка “Описание на избрани нежелани лекарствени реакции” от точка 4.8.

По публикувани данни при лечение с филграстим са наблюдавани следните нежелани реакции и тяхната честота.

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните данни за честота:

Много чести:	$\geq 1/10$
Чести:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести:	$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$
Редки:	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$
Много редки:	$< 1/10\ 000$
с неизвестна честота:	от наличните данни не може да бъде направена оценка

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

При раково болни

При клинични проучвания най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на филграстим в препоръчаните дози, са лека до умерена мускулно-скелетна болка, възникваща при 10 % от пациентите, и тежка мускулно-скелетна болка, възникваща при 3 % от пациентите. Обикновено мускулно-скелетната болка се контролира със стандартни аналгетици. По-редките нежелани лекарствени реакции включват микционни нарушения, предимно лека или умерена дизурия.

В рандомизирани, плацебо контролирани клинични изпитвания, прилагането на филграстим не води до повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксичната химиотерапия. Съобщаваните нежелани лекарствени реакции са с еднаква честота при пациенти, третирани с филграстим/химиотерапия и плацебо/химиотерапия, включват гадене и повръщане, алоpecia, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожни обриви, гръдна болка, обща слабост, възпалено гърло, запек и неуточнена болка.

Обратими, дозозависими и обикновено леко до умерено повишение на нивата на лактат дехидрогеназата (LDH), алкалната фосфатаза, пикочната киселина в серума и гама-глутамил трансферазата (GGT) се наблюдават респективно при приблизително 50 %, 35 %, 25 % и 10 % от пациентите, лекувани с филграстим в препоръчаната доза.

Съобщавани са единични случаи на обратим спад в артериалното налягане, които не изискват клинично лечение.

Има съобщения за случаи на GvHD и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 5.1).

Съобщавани са единични случаи на съдови нарушения, в това число венооклузивно заболяване и нарушения в обема на течностите при пациенти, подложени на високи дози химиотерапия, с последваща автоложна трансплантация на костен мозък. Причинно-следствената връзка с филграстим не е установена.

При пациенти, лекувани с филграстим, много рядко се съобщава за появата на кожен васкулит. Механизмът на васкулита при пациенти, приемащи филграстим, не е известен.

Съобщавани са единични случаи на проява на синдрома на Sweet (остра фебрилна дерматоза). Тъй като значителен процент от тези пациенти страдат от левкемия (състояние, за което е известно, че е свързано със синдрома на Sweet), причинно-следствената връзка с филграстим не е установена.

В отделни случаи е наблюдавано обостряне на ревматоидния артрит.

Има съобщения за псевдоподагра при пациенти с рак, лекувани с филграстим.

Редки нежелани лекарствени реакции от страна на белите дробове, в това число пневмония, белодробен едем и белодробни инфилтрати, са съобщавани в някои случаи, завършващи с дихателна недостатъчност или респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS), които могат да доведат до фатален изход (вж. точка 4.4).

Алергични реакции: реакции от алергичен тип, включително анафилаксия, кожен обрив, уртикария, ангиоедема, диспнея и хипотония, възникващи при първоначалното или последващо лечение, са съобщавани при пациенти, приемащи филграстим. Като цяло, съобщенията зачестяват след интравенозно приложение. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде трайно преустановено.

Съобщават се изолирани случаи на кризи на сърповидноклетъчна анемия при пациенти с това заболяване (вж. точка 4.4).

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишена алкална фосфатаза, повишена LDH, повишена пикочна киселина
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Съдови нарушения	Редки	Съдови нарушения
	Нечести	Синдром на нарушена капилярна пропускливост*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица, възпалено гърло
	Много редки	Белодробни инфилтрати
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене/Повръщане
	Чести	Запек, анорексия, диария, мукозит
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишена GGT
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алопеция, кожен обрив
	Много редки	Синдром на Sweet, кожен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Гръдна болка, мускулно-скелетна болка
	Много редки	Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Микционни нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, обща слабост
	Нечести	Неустановена болка
	Много редки	Алергична реакция
*Вижте подточка "Описание на избрани нежелани лекарствени реакции" от точка 4.8		

При мобилизация на периферни кръвни стволови клетки при здрави донори

Най-често съобщаваната нежелана реакция е лека до умерена преходна мускулно-скелетна болка. При 41 % от донорите е наблюдавана левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$), а при 35 % от донорите е наблюдавана преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкаферезата.

При здрави донори, приемащи филграстим, се съобщава за обратимо, незначително увеличение в нивата на алкалната фосфатаза, LDH, SGOT (серумна глутамат–оксалацетат трансминаза) и пикочна киселина, без клинични последици.

Много рядко се наблюдава обостряне на симптомите на ревматоиден артрит.

Много рядко се съобщават симптоми, предполагащи тежки алергични реакции.

В проучвания върху донори на PBPC се съобщава за главоболие, предполагаемо свързано с приема на филграстим.

Чести, но най-общо асимптоматични случаи на спленомегалия, както и много редки случаи на руптура на слезката се съобщават при здрави донори и пациенти след прилагане на G-CSF (вж. точка 4.4).

При нормални донори при постмаркетинговия опит има съобщения за нежеланите събития от страна на дихателната система (хемофтиза, пулмонална хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) (вж. точка 4.4).

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Нарушения на слезката
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишена алкална фосфатаза, повишена LDH
	Нечести	Повишена SGOT, хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Съдови нарушения	Нечести	Синдром на нарушена капилярна пропускливост*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Нечести	Обостряне на ревматоиден артрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Тежка алергична реакция
*Вижте подточка “Описание на избрани нежелани лекарствени реакции” от точка 4.8		

При пациенти с SCN

Съобщавани са нежелани реакции, свързани с лечението с филграстим, при пациенти с тежка хронична неутропения (SCN), като в някои случаи честотата показва тенденция за намаляване с времето.

Най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на филграстим, са болка в костите и обща мускулно-скелетна болка.

Други нежелани реакции включват уголемяване на слезката, в малък брой случаи прогресиращо, и тромбоцитопения. Обикновено при по-малко от 10 % от пациентите се съобщава за главоболие и диария скоро след започване на лечението с филграстим. Съобщавани са и анемия и кръвотечение от носа.

Наблюдавани са обратими, клинично асимптоматични увеличения в серумните нива на пикочната киселина, лактат дехидрогеназата и алкалната фосфатаза. Наблюдавани са и преходни, умерени понижения в нивата на кръвната захар след хранене.

Нежелани реакции, вероятно свързани с лечението с филграстим и обикновено възникващи при < 2 % от SCN пациентите, са ефекти на мястото на инжектиране, главоболие, хепатомегалия, артралгия, алоpecia, остеопороза и обрив.

При дългосрочна употреба при 2 % от SCN пациентите се съобщава за кожен васкулит. Наблюдавани са много малко случаи на протеинурия.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия, спленомегалия
	Чести	Тромбоцитопения
	Нечести	Нарушения на слезката
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижено ниво на глюкозата, повишена алкална фосфатаза, повишена LDH, хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кръвотечение от носа
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алоpecia, кожен васкулит, болка в мястото на инжектиране, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Остеопороза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Хематурия, протеинурия

При пациенти с HIV

При клинични проучвания единствените нежелани реакции, системно считани за свързани с прилагането на филграстим, са мускулно-скелетна болка, лека до умерена болка в костите и миалгия. Честотата на тези събития е сходна със съобщаваната при раково болни пациенти.

При < 3 % от пациентите се съобщава за уголемяване на слезката, свързано с прилагането на филграстим. При всички случаи физикалното изследване установява леко до умерено уголемяване, а клинично развитие е доброкачествено; няма пациенти с диагноза хиперспленизъм и такива, подложени на спленектомия. Тъй като уголемяването на слезката е обичайна находка при пациентите с HIV инфекция и присъства в различна степен при повечето пациенти със СПИН, връзката му с лечението с филграстим остава недоказана.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвната и лимфна системи	Чести	Нарушения на слезката
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Съобщени са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост при постмаркетинговата употреба на G-CSF. Те обикновено настъпват при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, сепсис, приемащи няколко лекарства за химиотерапия или подложени на афереза (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

Преустановяването на терапията с филграстим обикновено води до 50 % намаляване на броя на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, колониостимулиращи фактори, АТС код: L03AA02

Biograstim е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Biograstim, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с SCN филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили, в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчаните дози. Изследванията на хемотропичната и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50 % в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността

на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането с филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните стволови клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно Европейско проучване, оценяващо употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва повишаване на риска за GvHD, свързана с лечението смъртност (СЛС) и смъртност при прилагане на G-CSF. При едно отделно ретроспективно международно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии не е бил установен ефект по отношение на риска за GvHD, СЛС и смъртността. Метаанализ на проучванията за алогенна трансплантация, включващ резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и едно проучване случай-контрола, не установява ефект по отношение на риска за остра GvHD, хронична GvHD или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95 % ДИ) за GvHD и СЛС след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Публикация	Период на проучването	N	Остра GvHD степен II-IV	Хронична GvHD	СЛС
Метаанализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Анализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация през този период; при някои проучвания е използван GM-CSF (гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор)					
^b Анализът обхваща пациенти, получаващи костномозъчна трансплантация през този период					

Преди алогенна РВРС трансплантация, употребата на филграстим за мобилизация на РВРС при здрави донори позволява събиране на 4×10^6 CD34⁺ клетки/kg от телесното тегло на реципиента, при повечето донори след две левкаферези. Здравите донори получават доза от 10 µg/kg/ден, прилагана подкожно в продължение на 4 до 5 последователни дни.

Прилагането на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво нарастване на абсолютния брой неутрофили в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планирания режим на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите, третирани с филграстим, показват ускорена HIV репликация.

Както при другите хемопоетични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

Ефикасността и безопасността на Biograstim са оценявани в рандомизирани, контролирани проучвания фаза III върху рак на гърдата, белодробен рак и неходжкинов лимфом. По отношение на продължителността на тежката неутропения и честотата на фебрилната неутропения не са установени релевантни разлики между Biograstim и референтния продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Рандомизирани, единично–слепи, кръстосани проучвания с прилагане на еднократна доза върху 196 здрави доброволци показват, че фармакокинетичният профил на Biograstim е сравним с този на референтния продукт след подкожно и интравенозно приложение.

Установено е, че както при венозно, така и при подкожно приложение клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи ред. Елиминационният полуживот на филграстим в серума е около 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия на филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарството и показва сравним полуживот. Съществува положителна линейна корелация между дозата, прилагана интравенозно или подкожно, и серумната концентрация на филграстим. След подкожно приложение на препоръчваните дози серумните концентрации имат стойности над 10 ng/ml в продължение на 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

При раково болни фармакокинетичният профил на Biograstim е сравним с този на референтния продукт след еднократно и многократно подкожно приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и локален толеранс.

Предклиничните данни на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност при многократно прилагане, разкриват очакваните фармакологични ефекти, в това число увеличаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна хематопоеза и уголемяване на слезката.

Не е наблюдавано въздействие върху фертилитета на мъжки и женски плъхове или върху бременността при плъхове. От проучванията при плъхове и зайци няма данни, че филграстим е тератогенен. При зайците се наблюдава по-голяма честота на загуба на фетуса, но малформации не са наблюдавани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Biograstim не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Разреденият филграстим може да полепне по стъклото и пластмасовите материали, ако не е разреден по начина, указан в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване е доказана за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8 °C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана със или без обезопасяващо устройство, което да предпазва от убождане с иглата или от нейното повторно използване.

Опаковки, съдържащи 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки с 0,8 ml разтвор или групови опаковки, съдържащи 10 (2 опаковки по 5 броя) предварително напълнени спринцовки с 0,8 ml разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При необходимост Biograstim може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %).

Разреждането до крайна концентрация под 0,2 MIU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml.

Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MIU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) разтвор на човешки албумин.

Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) Biograstim е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Biograstim не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Biograstim са предназначени за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури не повлиява отрицателно стабилността на Biograstim.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/450/005
EU/1/08/450/006
EU/1/08/450/007
EU/1/08/450/008
EU/1/08/450/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2008 г.
Дата на последно подновяване: 25 юли 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Латвия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Merkle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен или инфузионен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 0,5 ml

5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,5 ml

5 предварително напълнени спринцовки с обезопасяващо устройство, съдържащи 0,5 ml

10 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане да се използва в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/450/001 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/08/450/002 5 предварително напълнени спринцовки
EU/1/08/450/004 10 предварително напълнени спринцовки
EU/1/08/450/009 5 предварително напълнени спринцовки с обезопасяващо устройство

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Biograstim 30 MIU/0,5 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен или инфузионен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 0,8 ml

5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,8 ml

5 предварително напълнени спринцовки с обезопасяващо устройство, съдържащи 0,8 ml

10 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,8 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане да се използва в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/450/005 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/08/450/006 5 предварително напълнени спринцовки
EU/1/08/450/008 10 предварително напълнени спринцовки
EU/1/08/450/010 5 предварително напълнени спринцовки с обезопасяващо устройство

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Biograstim 48 MIU/0,8 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Обозначение върху външната обвивка на груповите опаковки - с "Blue Box"

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен или инфузионен разтвор

Групова опаковка: 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/450/003 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Обозначение върху външната обвивка на груповите опаковки - с "Blue Box"

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен или инфузионен разтвор

Групова опаковка: 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,8 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/450/007 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

Групова опаковка - без "Blue Box"

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен или инфузионен разтвор

5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,5 ml. Компонентите на групова опаковка не могат да се продават поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/450/003 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Biograstim 30 MIU/0,5 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

Групова опаковка - без "Blue Box"

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Biograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен или инфузионен разтвор

5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,8 ml. Компонентите на групова опаковка не могат да се продават поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/450/007 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Biograstim 48 MIU/0,8 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Biograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

s.c.

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Biograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим

s.c.

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,8 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Biograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор
Biograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим (Filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Biograstim и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Biograstim
3. Как да използвате Biograstim
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Biograstim
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за инжектиране от пациента
8. Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

1. Какво представлява Biograstim и за какво се използва

Какво представлява Biograstim

Biograstim съдържа активното вещество филграстим. Филграстим представлява белтък, произведен чрез биотехнология в бактерии, наречени *Escherichia coli*. Той принадлежи към група белтъци, наричани цитокини, и е много подобен на естествения белтък гранулоцит-колонистимулиращ фактор, произвеждан във Вашия организъм. Филграстим стимулира костния мозък (тъканта, в която се образуват новите кръвни клетки) да произвежда повече кръвни клетки, особено определени видове бели кръвни клетки. Белите кръвни клетки са важни, защото помагат на организма Ви да превъзмогне инфекцията.

За какво се използва Biograstim

Вашият лекар Ви е дал Biograstim, за да подпомогне Вашия организъм да произвежда повече бели кръвни клетки. Вашият лекар ще Ви обясни защо е необходимо да бъдете лекувани с Biograstim. Biograstim е полезен при следните болестни състояния:

- химиотерапия,
- костномозъчна трансплантация,
- тежка хронична неутропения (малък брой на белите кръвни клетки),
- неутропения при пациенти с HIV инфекция,
- мобилизация на периферни кръвни стволови клетки (за донорство на стволови клетки).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Biograstim

Не използвайте Biograstim

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Biograstim

- ако имате кашлица, повишена температура или затруднено дишане. Те могат да бъдат резултат от белодробно заболяване (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- ако имате сърповидноклетъчна анемия (наследствено заболяване, за което е характерно наличието на червени кръвни клетки със сърповидна форма).
- ако получите болка в горната лява част на корема или болка в горната част на рамото. Тя може да бъде резултат от нарушение на слезката (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- ако имате определени заболявания на кръвта (напр., синдром на Костман, миелодиспластичен синдром, различни видове левкемия).
- ако имате остеопороза. Вашият лекар може редовно да проверява костната Ви плътност.
- ако страдате от някакво друго заболяване, особено ако мислите, че имате инфекция.

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, че провеждате лечение с Biograstim, ако сте подложени на образно изследване на костите.

Докато се лекувате с Biograstim, е необходимо редовно провеждане на кръвни изследвания, на броя на неутрофилите и другите бели кръвни клетки в кръвта Ви. Това ще покаже на Вашия лекар доколко благоприятно протича Вашето лечение и дали то трябва да бъде продължено.

Други лекарства и Biograstim

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не използвайте Biograstim в рамките на 24 часа преди или 24 часа след химиотерапия.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Biograstim не е изпитван при бременни жени. По тази причина Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате това лекарство.

Не е известно дали филграстим преминава в кърма. Ето защо Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате това лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, ако усещате умора.

Biograstim съдържа сорбитол и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този продукт.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) на една предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Biograstim

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е...

Необходимото Ви количество Biograstim зависи от заболяването, за което се лекувате с Biograstim, и от телесното Ви тегло. Вашият лекар ще Ви каже кога трябва да спрете да използвате Biograstim. Напълно нормално е провеждането на няколко курса на лечение с Biograstim.

Biograstim и химиотерапия

Обичайната ежедневна доза е 0,5 милиона международни единици (MIU) на килограм телесно тегло. Например, ако тежите 60 kg, Вашата ежедневна доза ще бъде 30 милиона международни единици (MIU). Обичайно ще получите първата си доза Biograstim поне 24 часа след Вашата химиотерапия. Продължителността на лечението Ви обикновено е около 14 дни. При някои видове заболявания обаче се налага по-продължително лечение за около един месец.

Biograstim и костномозъчна трансплантация

Обичайната начална доза е 1 милион международни единици (MIU) на килограм телесно тегло, прилагана ежедневно. Например, ако тежите 60 kg, Вашата ежедневна доза ще бъде 60 милиона международни единици (MIU). По принцип първата доза Biograstim ще Ви бъде приложена приблизително 24 часа след химиотерапията, но не по-късно от 24 часа след извършването на костномозъчната трансфузия. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви ежедневно, за да проследява доколко благоприятно протича Вашето лечение и да определи оптималната за Вас доза. Лечението ще бъде преустановено, когато белите кръвни клетки в кръвта Ви достигнат определен брой.

Biograstim и тежка хронична неутропения

Обичайната начална доза е между 0,5 милиона и 1,2 милиона международни единици (MIU) на килограм телесно тегло, прилагана ежедневно. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви ежедневно, за да проследява доколко благоприятно протича Вашето лечение и да определи оптималната за Вас доза. Неутропенията изисква продължително лечение с Biograstim.

Biograstim и неутропения при пациенти с HIV инфекция

Обичайната начална доза е между 0,1 и 0,4 милиона международни единици (MIU) на килограм телесно тегло, прилагана ежедневно. Вашият лекар ще изследва кръвта ви периодично, за да проследява доколко благоприятно протича Вашето лечение. Когато броят на белите кръвни клетки в кръвта Ви се възстанови до нормата, честотата на прилагане може да бъде намалена до по-малко от веднъж дневно. Вашият лекар ще продължи да изследва кръвта Ви периодично и ще препоръча оптималната за Вас доза. Поддържането на нормален брой бели кръвни клетки в кръвта Ви може да изисква продължително лечение с Biograstim.

Biograstim и мобилизация на периферни кръвни стволови клетки

Ако дарявате стволови клетки на самия себе си, обичайната доза е 0,5 милиона до 1 милион международни единици (MIU) на килограм телесно тегло ежедневно. Лечението с Biograstim ще продължи до 2 седмици, а при изключителни случаи и по-дълго. Вашият лекар ще проследява кръвта Ви, за да определи най-подходящото време за събирането на стволовите клетки.

Ако дарявате стволови клетки на друг човек, обичайната доза е 1 милион международни единици (MIU) на килограм телесно тегло ежедневно. Лечението с Biograstim ще продължи от 4 до 5 дни.

Начин на приложение

Това лекарство се прилага чрез инжекция - чрез интравенозно (i.v.) вливане (капково) или подкожно (s.c.) инжектиране (в тъканта непосредствено под кожата). Ако прилагате това лекарство чрез подкожно инжектиране, Вашият лекар може да Ви предложи обучение за самостоятелно поставяне на инжекцията. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да правите това. Не се опитвайте да си поставяте инжекции сами, ако не сте обучен. Част от

необходимата Ви информация е поместена в края на тази листовка, но правилното лечение на заболяването Ви изисква тясно и постоянно сътрудничество с Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Biograstim

Ако сте използвали повече от необходимата доза Biograstim, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт възможно най-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Biograstim

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Biograstim

Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да преустановите употребата на Biograstim.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Важни нежеланите лекарствени реакции:

- Има съобщения за алергични реакции като кожен обрив, навдигнати сърбящи участъци от кожата и сериозни алергични реакции със слабост, рязко спадане на кръвното налягане, задух и оток на лицето. Ако смятате, че имате реакция от този тип, спрете инжектирането на Biograstim и потърсете незабавно медицинска помощ.
- Има съобщения за уголемяване на слезката и за спукване на слезката. Някои случаи на спукване на слезката са били фатални. Важно е да се свържете незабавно с Вашия лекар, ако получите **болка в лявата горна част на корема или болка в лявото рамо**, тъй като те могат да са свързани с проблем със слезката.
- Кашлица, втрисане и затруднено или болезнено дишане може да са признаци на сериозни нежелани лекарствени реакции от страна на белите дробове, като пневмония и остър респираторен дистрес синдром, които могат да бъдат фатални. Ако имате повишена температура или някой от описаните симптоми, важно е да се свържете веднага с Вашия лекар.
- Важно е да уведомите Вашия лекар незабавно, ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:
подуване или подпухналост, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота и общо чувство на умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо.
Това може да са симптоми на нечесто (може да засегне до 1 на 100 души) състояние, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и се нуждае от спешна медицинска помощ.
- Ако имате сърповидноклетъчна болест, непременно съобщете на Вашия лекар, преди да започнете лечение с Biograstim. Наблюдавани са кризи на сърповидноклетъчна болест при пациенти, на които е даван филграстим.
- Като много честа нежелана реакция (може да засегне повече от 1 на 10 души) филграстим може да причини болка в костите или мускулите. Попитайте Вашия лекар кое лекарство можете да вземете за облекчаване.

Може да получат следните допълнителни нежелани лекарствени реакции:

При онкологични пациенти

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повишени нива на някои ензими в черния дроб и кръвта; високи нива на пикочната киселина в кръвта
- неразположение; повръщане;
- гръдна болка.

Често (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие;
- кашлица, възпалено гърло;
- запек; загуба на апетит; диария; мукозит - болезнено възпаление и разязвяване на лигавицата на храносмилателните пътища;
- косопад; обрив;
- умора; обща слабост.

Нечесто (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- неуточнена болка.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- съдови нарушения, които могат да предизвикат болка, зачервяване и оток на крайниците.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- болезнени тъмновиолетови подутини по крайниците и понякога върху лицето и шията, придружени от втрисане (синдром на Суит); възпаление на кръвоносните съдове, често придружено от кожен обрив;
- влошаване на ревматични заболявания;
- болки или затруднения при уриниране.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- отхвърляне на трансплантирания костен мозък;
- преходно понижаване на кръвното налягане;
- болка и оток на ставите, подобно на подагра.

При здрави донори на стволови клетки

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- нарастване на броя на белите кръвни клетки; намаляване на броя на тромбоцитите, което увеличава риска от кървене или образуване на синини;
- главоболие.

Често (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- повишени нива на някои ензими в кръвта.

Нечесто (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- повишени нива на някои ензими в черния дроб; високи нива на пикочната киселина в кръвта;
- влошаване на ревматични заболявания.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- кашлица, повишена температура, затруднено дишане или кръвохрак.

При пациенти с тежка хронична неутропения

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки, което се изразява в побледняване на кожата и причинява слабост или чувство на задух;
- ниски нива на кръвната захар; повишени нива на някои ензими в кръвта; високи нива на пикочната киселина в кръвта;
- кръвотечение от носа.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намаляване на броя на тромбоцитите, което увеличава риска от кървене или образуване на синини;
- главоболие;
- диария;
- уголемен черен дроб;
- косопад; възпаление на кръвоносните съдове, често придружено от кожен обрив; болка в мястото на инжектиране; обрив;
- загуба на калций от костите; болка в ставите.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кръв в урината, белтък в урината.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Biograstim

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" и върху предварително напълнената спринцовка след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2 °C – 8 °C).

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или има видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Biograstim

- Активното вещество е филграстим. Всеки ml от разтвора за инжектиране или инфузия съдържа 60 милиона международни единици [MIU] (600 микрограма) филграстим.
Biograstim 30 MIU/0,5 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml разтвор.
Biograstim 48 MIU/0,8 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml разтвор.

- Другите съставки са: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инъекции.

Как изглежда Biograstim и какво съдържа опаковката

Biograstim е инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка със или без обезопасяващо устройство. Biograstim е бистра и безцветна течност. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа или 0,5 ml, или 0,8 ml разтвор.

Biograstim се предлага в опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки или групови опаковки по 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

Производител

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката {мм /гггг}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

7. Инструкции за инжектиране от пациента

Този раздел съдържа информация относно това, как сами да си направите инжекция Biograstim. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Важно е да изхвърляте използваните спринцовките в непробиваем контейнер.

Как да поставя сам инжекцията си Biograstim?

Трябва да поставите инжекцията си в тъканта точно под кожата. Това е известно като подкожна инжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

Това, от което се нуждаете

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Biograstim;
- тампони, напоени с алкохол или нещо подобно;
- непробиваем контейнер (пластмасов контейнер, осигурен от болницата или аптеката) за безопасно изхвърляне на употребените спринцовки.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Biograstim?

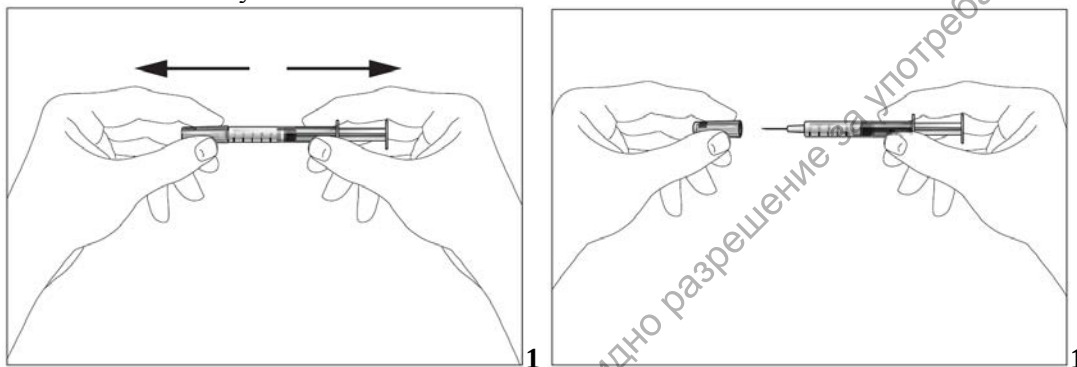
1. Поставяйте инжекцията си приблизително по едно и също време всеки ден.
2. Извадете Вашата предварително напълнена спринцовка Biograstim от хладилника.
3. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец.

4. Проверете външния вид на Biograstim. Трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.
5. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко минути. Не загрявайте Biograstim по никакъв друг начин (например, **не** го загрявайте в микровълнова печка или в гореща вода).
6. **Не** отстранявайте предпазителя на спринцовката, докато не сте готови за поставянето на инжекцията.
7. **Измийте старателно ръцете си.**
8. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Biograstim, напоените със спирт тампони и непробиваемия контейнер).

Как да подготвя своята Biograstim инжекция?

Преди да си инжектирате Biograstim, трябва да направите следното:

1. Хванете спринцовката и внимателно махнете предпазителя на иглата без въртене. Издърпайте направо, както е показано на фигури 1 и 2. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.

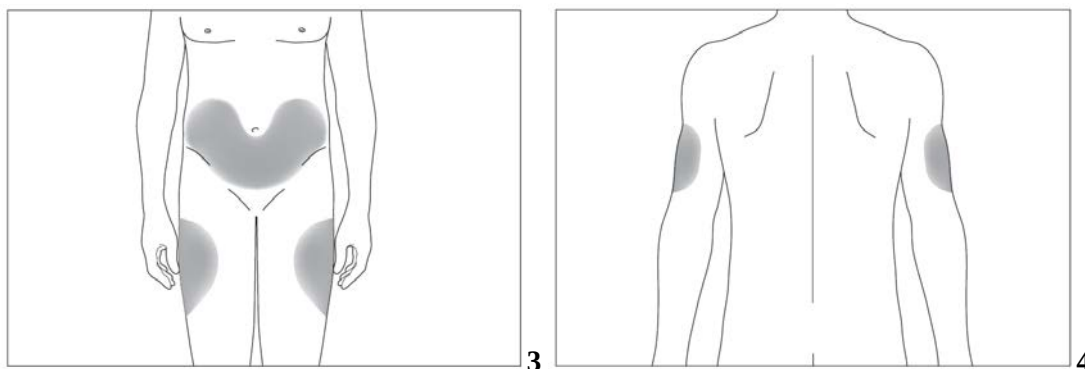


2. Възможно е да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. В такъв случай внимателно потупайте спринцовката с пръсти, докато въздушните мехурчета изплуват в горната ѝ част. При изправена нагоре спринцовка отстранете цялото количество въздух чрез натискане на буталото нагоре.
3. Върху резервоара на спринцовката има скала. Натиснете буталото до цифрата (ml), която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза Biograstim.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Biograstim в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

- горната част на бедрата; и
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3).

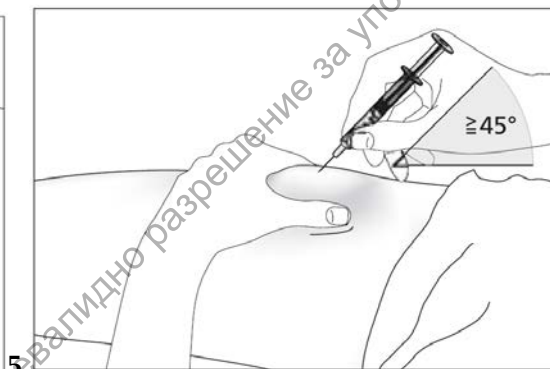
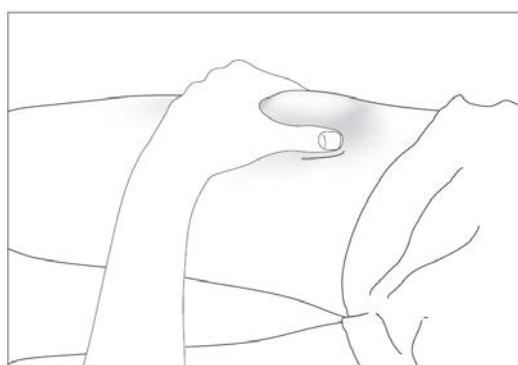


Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

Добре е да променяте мястото на инжектиране всекидневно, за да избегнете риска от болезненост в мястото на инжектиране.

Как да си поставя инжекцията?

1. Дезинфектирайте мястото на инжектиране с напоен със спирт тампон и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вижте фигура 5).
2. Въведете иглата изцяло в кожата, така както Ви е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
3. Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте проболи кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
4. Инжектирайте течността бавно и равномерно, като задържате през цялото време кожната гънка.
5. Не инжектирайте повече от дозата, предписана Ви от лекаря.
6. След инжектирането на течността отстранете иглата и отпуснете кожата си.
7. Използвайте една спринцовка само за една инжекция. Не използвайте отново останал в спринцовката Biograstim.



Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинска сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на употребените спринцовки

- Не поставяйте обратно предпазителя върху използваните игли.
- Изхвърляйте използваните спринцовки в непробиваем контейнер и го съхранявайте на място, недостъпно за деца.
- Изхвърлете пълния непробиваем контейнер, следвайки инструкциите на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Никога не поставяйте използваните спринцовки в кошчето за битови отпадъци.

8. Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Biograstim не съдържа никакви консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Biograstim са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури не повлиява отрицателно стабилността на Biograstim.

Biograstim не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу. Разреденият филграстим полепва по стъклото и пластмасовите материали, ако не е разреден по начина, указан по-долу.

При необходимост Biograstim може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %). Разреждането до крайна концентрация под 0,2 MIU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства. Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MIU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) разтвор на човешки албумин. Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) Biograstim е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване е доказана за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8°C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Biograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор
Biograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен или инфузионен разтвор

Филграстим (Filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Biograstim и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Biograstim
3. Как да използвате Biograstim
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Biograstim
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за инжектиране от пациента
8. Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

1. Какво представлява Biograstim и за какво се използва

Какво представлява Biograstim

Biograstim съдържа активното вещество филграстим. Филграстим представлява белтък, произведен чрез биотехнология в бактерии, наречени *Escherichia coli*. Той принадлежи към група белтъци, наричани цитокини, и е много подобен на естествения белтък гранулоцит-колонистимулиращ фактор, произвеждан във Вашия организъм. Филграстим стимулира костния мозък (тъканта, в която се образуват новите кръвни клетки) да произвежда повече кръвни клетки, особено определени видове бели кръвни клетки. Белите кръвни клетки са важни, защото помагат на организма Ви да превъзмогне инфекцията.

За какво се използва Biograstim

Вашият лекар Ви е дал Biograstim, за да подпомогне Вашия организъм да произвежда повече бели кръвни клетки. Вашият лекар ще Ви обясни защо е необходимо да бъдете лекувани с Biograstim. Biograstim е полезен при следните болестни състояния:

- химиотерапия,
- костномозъчна трансплантация,
- тежка хронична неутропения (малък брой на белите кръвни клетки),
- неутропения при пациенти с HIV инфекция,
- мобилизация на периферни кръвни стволови клетки (за донорство на стволови клетки).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Biograstim

Не използвайте Biograstim

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Biograstim

- ако имате кашлица, повишена температура или затруднено дишане. Те могат да бъдат резултат от белодробно заболяване (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- ако имате сърповидноклетъчна анемия (наследствено заболяване, за което е характерно наличието на червени кръвни клетки със сърповидна форма).
- ако получите болка в горната лява част на корема или болка в горната част на рамото. Тя може да бъде резултат от нарушение на слезката (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- ако имате определени заболявания на кръвта (напр., синдром на Костман, миелодиспластичен синдром, различни видове левкемия).
- ако имате остеопороза. Вашият лекар може редовно да проверява костната Ви плътност.
- ако страдате от някакво друго заболяване, особено ако мислите, че имате инфекция.

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, че провеждате лечение с Biograstim, ако сте подложени на образно изследване на костите.

Докато се лекувате с Biograstim, е необходимо редовно провеждане на кръвни изследвания, на броя на неутрофилите и другите бели кръвни клетки в кръвта Ви. Това ще покаже на Вашия лекар доколко благоприятно протича Вашето лечение и дали то трябва да бъде продължено.

Други лекарства и Biograstim

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не използвайте Biograstim в рамките на 24 часа преди или 24 часа след химиотерапия.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Biograstim не е изпитван при бременни жени. По тази причина Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате това лекарство.

Не е известно дали филграстим преминава в кърма. Ето защо Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате това лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, ако усещате умора.

Biograstim съдържа сорбитол и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да използвате това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) на една предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Biograstim

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е...

Необходимото Ви количество Biograstim зависи от заболяването, за което се лекувате с Biograstim, и от телесното Ви тегло. Вашият лекар ще Ви каже кога трябва да спрете да използвате Biograstim. Напълно нормално е провеждането на няколко курса на лечение с Biograstim.

Biograstim и химиотерапия

Обичайната ежедневна доза е 0,5 милиона международни единици (MIU) на килограм телесно тегло. Например, ако тежите 60 kg, Вашата ежедневна доза ще бъде 30 милиона международни единици (MIU). Обичайно ще получите първата си доза Biograstim поне 24 часа след Вашата химиотерапия. Продължителността на лечението Ви обикновено е около 14 дни. При някои видове заболявания обаче се налага по-продължително лечение за около един месец.

Biograstim и костномозъчна трансплантация

Обичайната начална доза е 1 милион международни единици (MIU) на килограм телесно тегло, прилагана ежедневно. Например, ако тежите 60 kg, Вашата ежедневна доза ще бъде 60 милиона международни единици (MIU). По принцип първата доза Biograstim ще Ви бъде приложена приблизително 24 часа след химиотерапията, но не по-късно от 24 часа след извършването на костномозъчната трансфузия. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви ежедневно, за да проследява доколко благоприятно протича Вашето лечение и да определи оптималната за Вас доза. Лечението ще бъде преустановено, когато белите кръвни клетки в кръвта Ви достигнат определен брой.

Biograstim и тежка хронична неутропения

Обичайната начална доза е между 0,5 милиона и 1,2 милиона международни единици (MIU) на килограм телесно тегло, прилагана ежедневно. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви ежедневно, за да проследява доколко благоприятно протича Вашето лечение и да определи оптималната за Вас доза. Неутропенията изисква продължително лечение с Biograstim.

Biograstim и неутропения при пациенти с HIV инфекция

Обичайната начална доза е между 0,1 и 0,4 милиона международни единици (MIU) на килограм телесно тегло, прилагана ежедневно. Вашият лекар ще изследва кръвта ви периодично, за да проследява доколко благоприятно протича Вашето лечение. Когато броят на белите кръвни клетки в кръвта Ви се възстанови до нормата, честотата на прилагане може да бъде намалена до по-малко от веднъж дневно. Вашият лекар ще продължи да изследва кръвта Ви периодично и ще препоръча оптималната за Вас доза. Поддържането на нормален брой бели кръвни клетки в кръвта Ви може да изисква продължително лечение с Biograstim.

Biograstim и мобилизация на периферни кръвни стволови клетки

Ако дарявате стволови клетки на самия себе си, обичайната доза е 0,5 милиона до 1 милион международни единици (MIU) на килограм телесно тегло ежедневно. Лечението с Biograstim ще продължи до 2 седмици, а при изключителни случаи и по-дълго. Вашият лекар ще проследява кръвта Ви, за да определи най-подходящото време за събирането на стволовите клетки.

Ако дарявате стволови клетки на друг човек, обичайната доза е 1 милион международни единици (MIU) на килограм телесно тегло ежедневно. Лечението с Biograstim ще продължи от 4 до 5 дни.

Начин на приложение

Това лекарство се прилага чрез инжекция - чрез интравенозно (i.v.) вливане (капково) или подкожно (s.c.) инжектиране (в тъканта непосредствено под кожата). Ако прилагате това лекарство чрез подкожно инжектиране, Вашият лекар може да Ви предложи обучение за самостоятелно поставяне на инжекцията. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да правите това. Не се опитвайте да си поставяте инжекции сами, ако не сте обучен. Част от необходимата Ви информация е поместена в края на тази листовка, но правилното лечение на заболяването Ви изисква тясно и постоянно сътрудничество с Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Biograstim

Ако сте използвали повече от необходимата доза Biograstim, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт възможно най-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Biograstim

Не използвали двойна доза, за да компенсирате пропуснатата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Biograstim

Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да преустановите употребата на Biograstim.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Важни нежеланите лекарствени реакции

- Има съобщения за алергични реакции като кожен обрив, надигнати сърбящи участъци от кожата и сериозни алергични реакции със слабост, рязко спадане на кръвното налягане, задух и оток на лицето. Ако смятате, че имате реакция от този тип, спрете инжектирането на Biograstim и потърсете незабавно медицинска помощ.
- Има съобщения за уголемяване на слезката и за спукване на слезката. Някои случаи на спукване на слезката са били фатални. Важно е да се свържете незабавно с Вашия лекар, ако получите **болка в лявата горна част на корема или болка в лявото рамо**, тъй като те могат да са свързани с проблем със слезката.
- Кашлица, втрисане и затруднено или болезнено дишане може да са признаци на сериозни нежелани лекарствени реакции от страна на белите дробове, като пневмония и остър респираторен дистрес синдром, които могат да бъдат фатални. Ако имате повишена температура или някой от описаните симптоми, важно е да се свържете веднага с Вашия лекар.
- Важно е да уведомите Вашия лекар незабавно, ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:
подуване или подпухналост, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота и общо чувство на умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо.
Това може да са симптоми на нечесто (може да засегне до 1 на 100 души) състояние, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и се нуждае от спешна медицинска помощ.
- Ако имате сърповидноклетъчна болест, непременно съобщете на Вашия лекар, преди да започнете лечение с Biograstim. Наблюдавани са кризи на сърповидноклетъчна болест при пациенти, на които е даван филграстим.
- Като много честа нежелана реакция (може да засегне повече от 1 на 10 души) филграстим може да причини болка в костите или мускулите. Попитайте Вашия лекар кое лекарство можете да вземете за облекчаване.

Може да получите следните допълнителни нежелани лекарствени реакции:

При онкологични пациенти

Много чест (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повишени нива на някои ензими в черния дроб и кръвта; високи нива на пикочната киселина в кръвта
- неразположение; повръщане;
- гръдна болка.

Чест (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие;
- кашлица, възпалено гърло;
- запек; загуба на апетит; диария; мукозит - болезнено възпаление и разязвяване на лигавицата на храносмилателните пътища;
- косопад; обрив;
- умора; обща слабост.

Нечест (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- неуточнена болка.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- съдови нарушения, които могат да предизвикат болка, зачервяване и оток на крайниците.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- болезнени тъмновиолетови подутини по крайниците и понякога върху лицето и шията, придружени от втрисане (синдром на Суит); възпаление на кръвоносните съдове, често придружено от кожен обрив;
- влошаване на ревматични заболявания;
- болки или затруднения при уриниране.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- отхвърляне на трансплантирания костен мозък;
- преходно понижаване на кръвното налягане;
- болка и оток на ставите, подобно на подагра.

При здрави донори на стволови клетки

Много чест (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- нарастване на броя на белите кръвни клетки; намаляване на броя на тромбоцитите, което увеличава риска от кървене или образуване на синини;
- главоболие.

Чест (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- повишени нива на някои ензими в кръвта.

Нечест (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- повишени нива на някои ензими в черния дроб; високи нива на пикочната киселина в кръвта;
- влошаване на ревматични заболявания.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- кашлица, повишена температура, затруднено дишане или кръвохрак.

При пациенти с тежка хронична неутропения

Много чест (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки, което се изразява в побледняване на кожата и причинява слабост или чувство на задух;
- ниски нива на кръвната захар; повишени нива на някои ензими в кръвта; високи нива на пикочната киселина в кръвта;
- кръвотечение от носа.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намаляване на броя на тромбоцитите, което увеличава риска от кървене или образуване на синини;
- главоболие;
- диария;
- уголемен черен дроб;
- косопад; възпаление на кръвоносните съдове, често придружено от кожен обрив; болка в мястото на инжектиране; обрив;
- загуба на калций от костите; болка в ставите.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кръв в урината, белтък в урината.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Biograstim

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" и върху предварително напълнената спринцовка след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2°C – 8°C).

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или има видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Biograstim

- Активното вещество е филграстим. Всеки ml от разтвора за инжектиране или инфузия съдържа 60 милиона международни единици [MIU] (600 микрограма) филграстим. Biograstim 30 MIU/0,5 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml разтвор.

- Biograstim 48 MIU/0,8 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml разтвор.
- Другите съставки са: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инжекции.

Как изглежда Biograstim и какво съдържа опаковката

Biograstim е инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка със или без обезопасяващо устройство. Biograstim е бистра и безцветна течност. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа или 0,5 ml, или 0,8 ml разтвор.

Biograstim се предлага в опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки или групови опаковки по 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

Производител

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

7. Инструкции за инжектиране от пациента

Този раздел съдържа информация относно това, как сами да си направите инжекция Biograstim. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Как да поставя сам инжекцията си Biograstim?

Трябва да поставите инжекцията си в тъканта точно под кожата. Това е известно като подкожна инжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

Това, от което се нуждаете

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Biograstim;
- тампони, напоени със спиртс алкохол или нещо подобно

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Biograstim?

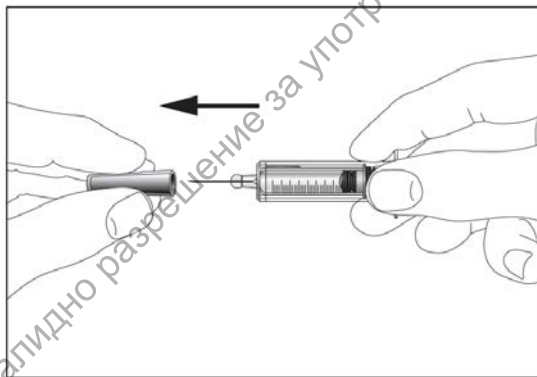
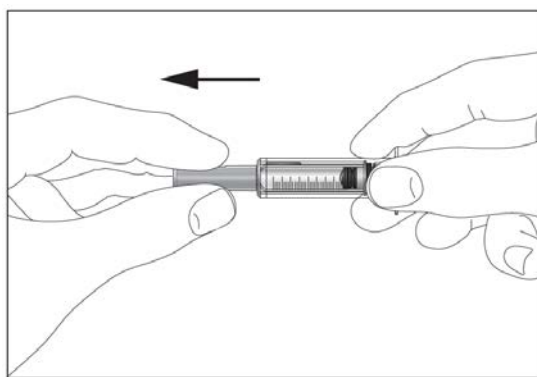
1. Поставяйте инжекцията си приблизително по едно и също време всеки ден.
2. Извадете Вашата предварително напълнена спринцовка Biograstim от хладилника.
3. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец.

4. Проверете външния вид на Biograstim. Трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.
5. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко минути. Не загрявайте Biograstim по никакъв друг начин (например, **не** го загрявайте в микровълнова печка или в гореща вода).
6. **Не** отстранявайте предпазителя на спринцовката, докато не сте готови за поставянето на инжекцията.
7. **Измийте старателно ръцете си.**
8. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Biograstim и напоените със спирт тампони).

Как да подготвя своята Biograstim инжекция?

Преди да си инжектирате Biograstim, трябва да направите следното:

1. Хванете спринцовката и внимателно махнете предпазителя на иглата без въртене. Издърпайте направо, както е показано на фигури 1 и 2. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.

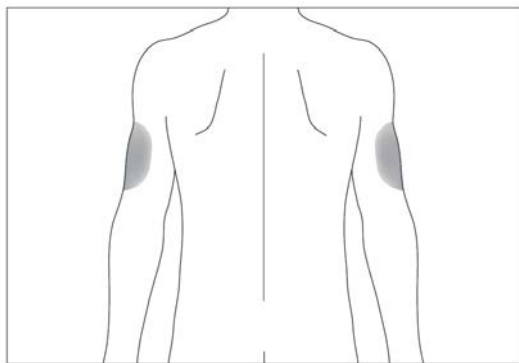
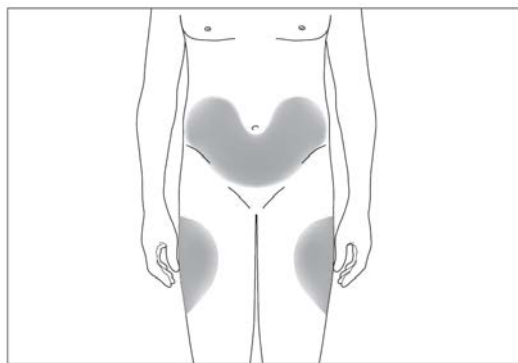


2. Възможно е да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. В такъв случай внимателно потупайте спринцовката с пръсти, докато въздушните мехурчета изплуват в горната ѝ част. При изправена нагоре спринцовка отстранете цялото количество въздух чрез натискане на буталото нагоре.
3. Върху резервоара на спринцовката има скала. Натиснете буталото до цифрата (ml), която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза Biograstim.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Biograstim в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

- горната част на бедрата; и
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3).

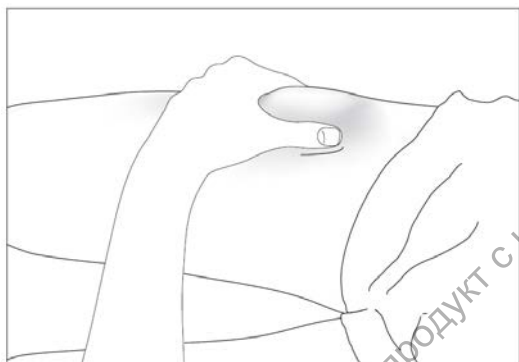


Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

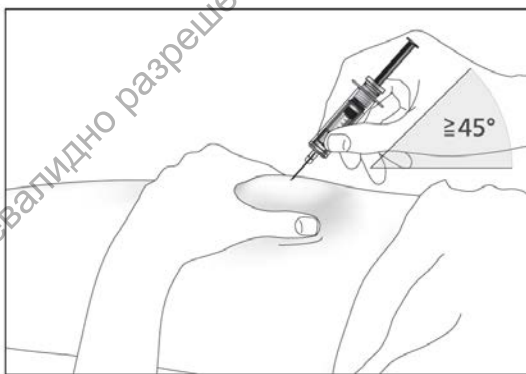
Добре е да променяте мястото на инжектиране всекидневно, за да избегнете риска от болезненост в мястото на инжектиране.

Как да си поставя инжекцията?

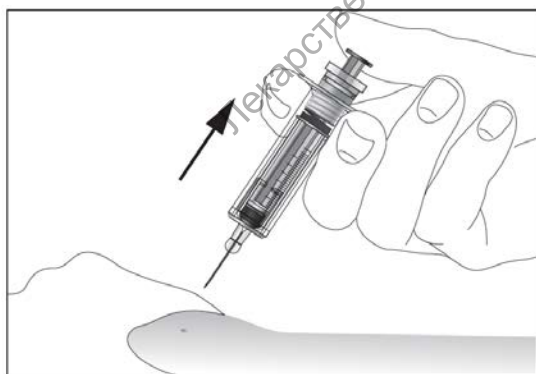
1. Дезинфектирайте мястото на инжектиране с напоен със спирт тампон и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вижте фигура 5).
2. Въведете иглата изцяло в кожата, така както Ви е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
3. Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте проболи кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
4. Инжектирайте течността бавно и равномерно, като задържате през цялото време кожната гънка.
5. Не инжектирайте повече от дозата, предписана Ви от лекаря.
6. Отстранете спринцовката от мястото на инжектиране като едновременно продължавате да държите пръста си на буталото (вж. фигура 7). Насочете иглата встрани от Вас и други хора и активирайте обезопасяващото устройство чрез силно натискане на буталото (вижте фигура 8). Ще чуете "щракване", потвърждаващо активирането на обезопасяващото устройство. Иглата ще бъде покрита от предпазителя, така че да не можете да се убодете.



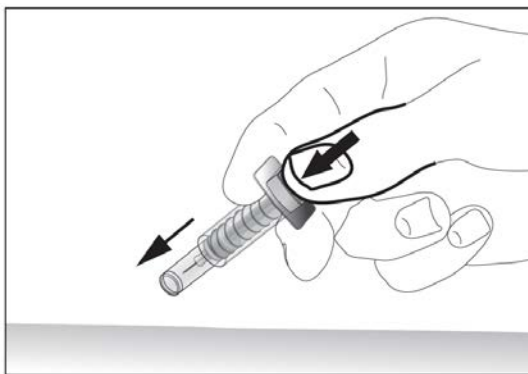
5



6



7



8

Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинска сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на употребените спринцовки

- Обезопасяващото устройство предпазва от убождаване с иглата след употреба, и по тази причина не са необходими специални предпазни мерки при изхвърляне. Изхвърлете

спринцовките с обезопасяващо устройство, следвайки инструкциите на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

8. Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Biograstim не съдържа никакви консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Biograstim са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури не повлиява отрицателно стабилността на Biograstim.

Biograstim не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу. Разреденият филграстим полепва по стъклото и пластмасовите материали, ако не е разреден по начина, указан по-долу.

При необходимост Biograstim може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %). Разреждането до крайна концентрация под 0,2 MIU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства. Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MIU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) разтвор на човешки албумин. Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) Biograstim е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване е доказана за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8 °C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.