

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

*Neberegištuotas vaistinis preparatas*

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biograstim 30 MTV/0,5 ml injekcinis / infuzinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename injekcinio / infuzinio tirpalo mililitre yra 60 milijonų tarptautinių vienetų [MTV](600 mikrogramų ( $\mu\text{g}$ )) filgrastimo.

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 30 MTV (300 mikrogramų ( $\mu\text{g}$ )) filgrastimo 0,5 ml injekcinio / infuzinio tirpalo.

Filgrastimas (rekombinantinis metionilintas žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius) rekombinantine DNR technologija gaunamas iš *Escherichia coli* K802.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:*

Viename tirpalo ml yra 50 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis / infuzinis tirpalas

Skaidrus bespalvis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Biograstim skirtas citotoksinais chemoterapiniais vaistais gydomų onkologinių ligonių (išskyrus sergančius lėtine mieloleukoze ir mielodisplaziniais sindromais) neutropenijos trukmei ir febrilinės neutropenijos dažniui sumažinti, taip pat ligonių, kuriems po mieloabliacinio gydymo ir kaulų čiulpų transplantacijos gresia ilgalaikė sunki neutropenija, neutropenijos trukmei sumažinti. Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas yra panašus ir suaugusiesiems, ir vaikams, kuriems taikomas citotoksinis chemoterapinis gydymas.

Biograstim skirtas periferinio kraujo kamieninių ląstelių (PKKL) mobilizacijai.

Vaikams ar suaugusiesiems žmonėms, kuriems yra sunki įgimta, ciklinė arba idiopatinė neutropenija, kai absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , ir buvo sunkių arba pasikartojančių infekcijų, Biograstim rekomenduojama vartoti ilgai neutrofilų skaičiui padidinti ir su infekcijomis susijusių reiškinių dažniui ir trukmei sumažinti.

Biograstim skirtas pacientų, kuriems yra progresavusi ŽIV infekcija, persistuojančiai neutropenijai (ANS  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) gydyti, siekiant sumažinti bakterinių infekcijų riziką, kai kitos priemonės neutropenijai kontroliuoti netinka.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Specialūs reikalavimai

Gydymą filgrastimu galima pradėti tik bendradarbiaujant su onkologijos centru, kur personalas turi gydymo patirties su granulocitų kolonijas stimuliuojančiais faktoriais (G-KSF) ir hematologijoje bei

turi būtinas diagnostines priemones. Mobilizacijos ir aferezės procedūros turi būti atliekamos bendradarbiaujant su onkologijos-hematologijos centru, kuris turi pakankamai patirties šioje srityje ir kur gali būti tinkamai atliekamas hemopoetinių kamieninių ląstelių stebėjimas.

#### Standartinė citotoksinė chemoterapija

Rekomenduojama filgrastimo dozė yra 0,5 MTV (5 µg)/kg kūno svorio per parą. Pirmąją filgrastimo dozę vartoti ne anksčiau kaip praėjus 24 valandoms po citotoksinės chemoterapijos. Filgrastimą galima vartoti kasdien injekcija po oda arba kasdien 30 minučių infuzija į veną, praskiedus 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu (skiedimo instrukcijas žr. 6.6 skyrių).

Daugeliu atvejų geriausia vaistinių preparatų švirkšti po oda. Vienkartinės dozės tyrimų rezultatai rodo, kad į veną vartojamas vaistinis preparatas gali veikti trumpiau. Klinikinė šio radinio reikšmė, skiriant kartotines dozes, neaiški. Vartojimo būdo pasirinkimas priklauso nuo individualių klinikinių aplinkybių. Atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų metu į poodį buvo vartojama 23 MTV (230 µg)/m<sup>2</sup>/per parą dozė (nuo 4,0 iki 8,4 µg/kg/per parą).

Filgrastimą reikia vartoti kasdien tol, kol praeis neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir jų skaičius vėl taps normalus. Tikėtina, kad po nustatytos solidinių navikų, limfomų bei limfoidinės leukozės chemoterapijos, šie kriterijai bus pasiekti per 14 dienų. Po indukcinio ir konsolidacinio ūminės mieloidinės leukozės gydymo, gydyti šiuo vaistu gali tekti daug ilgiau (iki 38 dienų), priklausomai nuo vartotos citotoksinės chemoterapijos pobūdžio, dozės ir schemos.

Pacientams, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija, laikinas neutrofilų skaičiaus padidėjimas paprastai stebimas praėjus 1 – 2 dienoms, pradėjus gydymą filgrastimu. Vis dėlto, norint pasiekti ilgalaikį atsaką, gydymo filgrastimu negalima nutraukti, kol nepraeis neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir neutrofilų skaičius vėl taps normalus. Nerekomenduojama per anksti nutraukti gydymą filgrastimu, nesulaukus tikėtino neutrofilų skaičiaus kritimo.

#### Ligoniai, kuriems taikoma mieloabliacinė terapija prieš kaulų čiulpų transplantaciją

Rekomenduojama pradinė filgrastimo dozė yra 1,0 MTV (10 µg)/kg kūno masės per parą 30 minučių infuzija į veną arba 24 valandų infuzija į veną, arba 1,0 MTV (10 µg)/kg/per parą nuolatine 24 valandų infuzija po oda. Filgrastimą reikia skiesti 20 ml 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu (skiedimo instrukcijas žr. 6.6 skyriuje).

Pirmąją filgrastimo dozę vartoti ne anksčiau kaip praėjus 24 valandoms po citotoksinės chemoterapijos, bet ne vėliau kaip per 24 valandas po kaulų čiulpų infuzijos.

Kai tik neutrofilų skaičius pakyla virš žemiausio lygio, filgrastimo paros dozė nustatoma atsižvelgiant į neutrofilų atsaką:

<b>Neutrofilų skaičius</b>	<b>Filgrastimo dozės parinkimas</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l tris dienas iš eilės	Sumažinti iki 0,5 MTV (5 µg)/kg per parą
Po to, jei ANS išlieka > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l dar tris dienas iš eilės	Filgrastimo nebeskirti
Jei gydymo laikotarpiu ANS sumažėja iki < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, filgrastimo dozė vėl didinama taip, kaip nurodyta anksčiau.	

#### PKKL mobilizacija pacientams, kuriems taikoma mielosupresinė arba mieloabliacinė terapija ir toliau bus atliekama autologinė periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantacija

Rekomenduojama filgrastimo dozė PKKL mobilizacijai, kai jis vartojamas vienas, yra 1,0 MTV (10 µg)/kg per parą 24 valandų nuolatine infuzija po oda arba injekcija po oda kartą per parą 5-7 dienas iš eilės. Infuzijoms filgrastimą reikia skiesti 20 ml 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu

tirpalu (skiedimo instrukcijas žr. 6.6 skyriuje). Leukaferozės atlikimo laikas: dažnai pakanka vienos ar dviejų leukaferozių 5-ąją ar 6-ąją dieną. Esant kitokioms sąlygoms, gali prireikti papildomos leukaferozės. Filgrastimo dozavimo nereikia keisti iki paskutinės leukaferozės.

Rekomenduojama filgrastimo dozė PKKL mobilizacijai po mielosupresinės chemoterapijos yra 0,5 MTV (5 µg)/kg per parą, vartojant kasdien injekcija po oda nuo pirmosios dienos po chemoterapijos pabaigos iki tol, kol praeis tikėtinas neutrofilų nadyras ir jų skaičius taps normalus. Leukaferozė turi būti atliekama tuo laikotarpiu, kai ANS didėja nuo  $< 0,5 \times 10^9/l$  iki  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Pacientams, kuriems nebuvo taikyta ekstensyvi chemoterapija, dažniausiai pakanka vienos leukaferozės. Kitomis aplinkybėmis rekomenduojama atlikti papildomas leukaferozes.

#### Normalių donorų PKKL mobilizacija prieš alogeninę periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantaciją

Normalių donorų PKKL mobilizacijai filgrastimo skiriama po oda po 1,0 MTV (10 µg)/kg per parą 4-5 dienas iš eilės. Leukaferozę reikia pradėti 5-ąją dieną ir, jei reikia, tęsti iki 6-osios dienos siekiant surinkti  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ląstelių/kg recipiento kūno svorio.

#### Ligoniai, kuriems yra sunki lėtinė neutropenija (SLN)

##### Igimta neutropenija

Rekomenduojama pradinė dozė yra 1,2 MTV (12 µg) /kg per parą po oda per vieną kartą ar padalijus per kelis kartus.

##### Idiopatinė ir ciklinė neutropenija

Rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 MTV (5 µg) /kg per parą po oda per vieną kartą ar padalijus per kelis kartus.

##### Dozės parinkimas

Filgrastimo kasdien švirkščiami po oda tol, kol neutrofilų skaičius taps ir išliks didesnis negu  $1,5 \times 10^9/l$ . Pasiekus efektą, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą dozę, palaikančią šį kiekį. Ilgalaiskas kasdienis gydymas reikalingas siekiant palaikyti atitinkamą neutrofilų skaičių. Po vienos-dviejų gydymo savaičių pradinę dozę galima dvigubai padidinti arba sumažinti, atsižvelgiant į paciento atsaką. Toliau dozė turi būti individualiai koreguojama kas 1-2 savaites, kad vidutinis neutrofilų skaičius išliktų tarp  $1,5 \times 10^9/l$  ir  $10 \times 10^9/l$ . Greičiau dozę galima didinti ligoniams, sergantiems sunkiomis infekcinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu 97 % pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, visiškai atsakas gautas vartojant  $\leq 2,4$  MTV (24 µg)/kg paros dozę. Nenustatyta, ar saugu ilgai vartoti didesnę kaip 2,4 MTV (24 µg)/kg per parą filgrastimo dozę pacientams, kuriems yra SLN.

#### ŽIV infekuoti pacientai

##### Normalaus neutrofilų skaičiaus atstatymas

Rekomenduojama pradinė filgrastimo dozė yra 0,1 MTV (1 µg)/kg per parą švirkščiant po oda ir didinant dozę daugiausia iki didžiausios dozės 0,4 MTV (4 µg)/kg per parą, kol pasiekiamas normalus absoliutus neutrofilų skaičius ( $ANS > 2,0 \times 10^9/l$ ) ir jis išlieka. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad šios dozės buvo efektyvios  $> 90$  % pacientų, o medianinis laikotarpis, per kurį neutrofilų skaičius pasidarė normalus, buvo 2 dienos.

Nedideliame ligonių skaičiui ( $< 10$  %) reikėjo iki 1,0 MTV (10 µg)/kg per parą dozių, kad atsistatytų normalus neutrofilų skaičius.

##### Normalaus neutrofilų skaičiaus palaikymas

Kai neutropenija baigiasi, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą vaisto dozę normaliam neutrofilų skaičiui palaikyti. Rekomenduojama pradėti nuo 30 MTV (300 µg) per parą švirkščiant po oda. Gali toliau tekti koreguoti vaisto dozę, atsižvelgiant į paciento ANS, kad išliktų  $> 2,0 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad švirkščiant po 30 MTV (300 µg) per parą gali prireikti

nuo 1 iki 7 injekcijų per savaitę, norint ANS palaikyti  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Medianinis dozės vartojimo dažnis buvo 3 dienos per savaitę. Gali tekti ilgai skirti vaistą, kad ANS liktų  $> 2,0 \times 10^9/l$ .

#### Specifinės populiacijos:

##### *Senyvo amžiaus pacientai*

Klinikiniuose filgrastimo tyrimuose dalyvavo nedaug senyvo amžiaus pacientų, tačiau specialių šios grupės pacientų tyrimų neatlikta, todėl specifinių dozavimo rekomendacijų negalima pateikti.

##### *Pacientai su sutrikusia inkstų arba kepenų funkcija*

Pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, filgrastimo tyrimai parodė, kad jo farmakokinetikos ir farmakodinamikos pobūdis yra panašus kaip ir pacientų, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali. Tokiais atvejais dozės keisti nereikia.

##### *Vaikai, sergantys SLN ir vėžiu*

SLN tyrimo programoje dalyvavo ligoniai, iš kurių 65% buvo jaunesni nei 18 metų. Gydomo veiksmingumas šios grupės pacientams, kurių dauguma sirgo įgimta neutropenija, buvo neabejotinas. Taip pat nenustatyta vaisto saugumo skirtumų vaikams, gydytiems dėl SLN.

Vaikų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad filgrastimo saugumas ir veiksmingumas yra panašus tiek vaikams, tiek ir suaugusiesiems, gaunantiems citotoksinę chemoterapiją.

Vaikams rekomenduojama dozuoti taip, kaip ir suaugusiesiems žmonėms, gaunantiems mielosupresinę citotoksinę chemoterapiją.

#### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Specialūs įspėjimai

Filgrastimo negalima vartoti norint padidinti citotoksinių chemoterapinių vaistų dozes daugiau negu nurodyta nustatytose dozavimo schemose (žr. žemiau).

Filgrastimo negalima skirti ligoniams, sergantiems sunkia įgimta neutropenija (Kostmano sindromu), esant nenormaliai citogenetikai. (žr. toliau).

##### Specialios atsargumo priemonės pacientams su ūmine mieloidine leukoze

##### *Piktybinių ląstelių augimas*

Granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius gali skatinti mieloidinių ląstelių augimą *in vitro*, panašus poveikis gali būti stebimas ir kai kurioms nemieloidinėms ląstelėms *in vitro*.

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas ligoniams, sergantiems mielodisplazijos sindromu arba lėtine mieloidine leukoze, neištirti. Filgrastimo neskiriama esant šioms ligoms. Būtina ypač atidžiai diferencijuoti lėtinės mieloidinės leukozės blastinę transformaciją nuo ūminės mieloidinės leukozės.

Dėl nepakankamų saugumo ir veiksmingumo duomenų pacientams, sergantiems antrine ūmine mieloidine leukoze, filgrastimą reikia skirti atsargiai.

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas gydant *de novo* ūmine mieloidine leukoze sergančius jaunesnius negu 55 metų pacientus su palankiais citogenetikos rodikliais (t(8;21), t(15;17) ir inv(16)) neištirti.

##### *Kitos atsargumo priemonės*

Ligoniams, sergantiems osteoporozę sukeliančia kaulų liga ir be pertraukos ilgiau kaip šešis mėnesius gydomiems filgrastimu, gali prireikti ištirti kaulų tankį.

Vartojant G-KSF retai registruotas nepageidaujamas poveikis plaučiams, dažniausiai intersticinė pneumonija. Pacientams, kuriems neseniai buvo infiltratų plaučiuose ar kurie neseniai sirgo plaučių uždegimu, gali būti didesnis komplikacijų pavojus. Plaučių sutrikimo simptomai, pvz., kosulys, karščiavimas ir dusulys, kartu su radiologiškai stebimais plaučių infiltratais bei pablogėjusia kvėpavimo funkcija gali būti pradiniai suaugusiųjų respiracinio distreso sindromo (SRDS) požymiai. Tuomet filgrastimo vartojimą nutraukti ir skirti reikiamą gydymą.

Kapiliarų pralaidumo sindromas buvo aprašytas po granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių (G-CSF) pavartojimo ir buvo apibūdinamas pasireiškiančia hipotenzija, hipoalbuminemija, edema ir hemokoncentracija. Pacientai, kuriems išsivystė kapiliarų pralaidumo sindromas turi būti atidžiai stebimi ir gauti standartinį simptominių gydymą, įskaitant intensyvosios terapijos poreikį (žr. 4.8 skyrių).

### Specialieji įspėjimai vėžiu sergantiems pacientams

#### *Leukocitozė*

100 x 10<sup>9</sup>/l ar didesnė leukocitozė buvo mažiau kaip 5 % pacientų, vartojusių didesnes kaip 0,3 MTV/kg per parą (3 μg/kg per parą) filgrastimo dozes. Jokio nepageidaujamo poveikio, tiesiogiai susijusio su šio laipsnio leukocitoze, nepastebėta. Tačiau, atsižvelgiant į galimą riziką, susijusią su sunkia leukocitoze, gydant filgrastimu, reikia reguliariai tikrinti leukocitų skaičių. Jeigu leukocitų daugiau kaip 50 x 10<sup>9</sup>/l (po tikėtino nadyro), gydymą filgrastimu būtina nedelsiant nutraukti. Tačiau, skiriant filgrastimą PKKL mobilizacijai, jo vartojimą reikia nutraukti ar sumažinti dozę tuo atveju, jei leukocitų skaičius tampa didesnis kaip 70 x 10<sup>9</sup>/l.

#### *Rizika, susijusi su didelių dozių chemoterapija*

Ypatingo atsargumo reikia laikytis gydant ligonius didelėmis citostatikų dozėmis, nes neįrodyta, kad toks gydymas pagerintų išėtis, o didesnės chemoterapinių vaistų dozės gali padidinti toksinį poveikį širdžiai, plaučiams, nervų sistemai ir odai (vadovaukitės specifinių chemoterapinių vaistų charakteristikų santrauka).

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinės chemoterapijos sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Dėl galimai didesnių chemoterapijos dozių (pvz., visų paskirtos schemas dozių), pacientui būna didesnė trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai tikrinti trombocitų skaičių ir hematokrito rodiklį. Ypatinga priežiūra reikalinga pacientui, vartojančiam vieną chemoterapijos vaistą ar jų derinį, sukeltą sunkią trombocitopeniją.

Įrodyta, kad vartojant filgrastimo mobilizuotas PKKL, sumažėja trombocitopenijos po mielosupresinės arba mieloabliacinės chemoterapijos sunkumas ir trukmė.

#### *Kitos atsargumo priemonės*

Ligoniams, kuriems labai sumažėję mieloidinių kamieninių ląstelių, filgrastimo poveikis netirtas. Filgrastimas pirmiausia veikia neutrofilų eilės kamienines ląsteles ir skatina neutrofilų skaičiaus didėjimą. Todėl pacientams, kuriems kamieninių ląstelių sumažėję (pvz., taikant ekstensyvų spindulinį arba chemoterapinį gydymą bei tada, kai navikas infiltruoja kaulų čiulpus), neutrofilų atsakas gali būti mažesnis.

G-KSF vartojusiems pacientams po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos registruota transplantato prieš šeimininką ligos (TpŠL) ir mirties atvejų (žr. 5.1 skyrių).

Kaip atsakas į augimo faktorių, padidėjęs hemopoetinis kaulų čiulpų aktyvumas, gali būti siejamas su tranzitiniais rentgenologiniais kaulų pokyčiais. Į tai reikia atsižvelgti vertinant kaulų rentgenogramas.

### Specialios atsargumo priemonės pacientams, kuriems atliekama periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija

### *Mobilizacija*

Neatlikta prospektyvinių randomizuotų tos pačios pacientų populiacijos tyrimų, lyginančių du rekomenduojamus mobilizacijos metodus (vartojant vien filgrastimą arba derinant jį su mielosupresine chemoterapija). Atskirų pacientų skirtumai ir laboratorinių CD34<sup>+</sup> ląstelių tyrimų įvairovė rodo, kad sunku tiesiogiai palyginti skirtingų tyrimų rezultatus. Todėl sunku rekomenduoti optimalų metodą. Mobilizacijos metodą reikia pasirinkti atsižvelgiant į individualaus paciento gydymo tikslus.

### *Prieš skiriant citotoksinius vaistus*

Pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas labai ekstensyvus mielosupresinis gydymas, PKKL mobilizacija gali būti nepakankama rekomenduojamam mažiausiam kiekiui (2,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> ląstelių/kg) arba tokio pat laipsnio trombocitų atsistatymo pagreitėjimui pasiekti.

Kai kurie citotoksiniai vaistai pasižymi ypatingu toksiniu poveikiu hemopoezinėms kamieninėms ląstelėms, todėl gali neigiamai veikti kamieninių ląstelių mobilizaciją. Melfalanas, karmustinas (BCNU) ir karboplatina, vartojami ilgai prieš kamieninių kraujo ląstelių mobilizaciją, gali sumažinti kamieninių ląstelių išėigą. Tačiau nustatyta, kad melfalano, karboplatinės arba BCNU derinys su filgrastimu teigiamai veikia kamieninių ląstelių mobilizaciją. Numatant atlikti periferinių kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją, patartina kamieninių ląstelių mobilizaciją planuoti gydymo kurso pradžioje. Ypatingą dėmesį reikia atkreipti į tokių pacientų mobilizuotų kamieninių ląstelių skaičių prieš skiriant didelių dozių chemoterapiją. Jei pagal aukščiau nurodytus kriterijus mobilizuotų ląstelių skaičius yra nepakankamas, reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus, kuriems nereikia kamieninių ląstelių.

### *Mobilizuotų kamieninių ląstelių kiekio įvertinimas*

Apskaičiuojant mobilizuotas kamienines ląsteles filgrastimu gydytiems pacientams, ypatingas dėmesys turi būti skiriamas skaičiavimo metodui. CD34<sup>+</sup> ląstelių skaičiaus nustatymo tėkmės citometrija rezultatai priklauso nuo naudojamos tikslios metodologijos, todėl kitų laboratorijų rekomenduojamas normas reikia interpretuoti atsargiai.

Atlikus ryšio tarp reinfuzuotų CD34<sup>+</sup> ląstelių skaičiaus ir trombocitų atsistatymo greičio po didelių dozių chemoterapijos statistinę analizę, nustatytas kompleksinis, bet nenutrūkstamas ryšys.

Rekomenduojama mažiausia CD34<sup>+</sup> ląstelių išėiga mažiausiai 2,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> ląstelių/kg remiasi paskelbtais klinikiniais rezultatais, kurių metu gautas pakankamas kraujo sudėties atsistatymas. Jei išėiga didesnė, atsistatymas vyksta greičiau, jei mažesnė – lėčiau.

### *Specialios atsargumo priemonės sveikiems donorams, kuriems atliekama periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija*

PKKL mobilizacija klinikinio požiūriu nėra naudinga sveikiems donorams, ir apie ją galima galvoti tik planuojant atlikti alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją.

PKKL mobilizaciją galima atlikti tik donorams, kurie atitinka kliniskus ir laboratorinius tinkamumo kamieninių ląstelių donorystei kriterijus, ypač atkreipiant dėmesį į hematologinius rodiklius ir infekcines ligas.

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 16 metų ar vyresniems kaip 60 metų sveikiems donorams neįvertintas.

35 % tirtų asmenų po filgrastimo vartojimo ir leukaferėzės buvo stebėta laikina trombocitopenija (trombocitų < 100 x 10<sup>9</sup>/l). Dviem atvejais, turbūt dėl leukaferėzės procedūros, trombocitų sumažėjo < 50 x 10<sup>9</sup>/l.

Jeigu reikia daugiau negu vienos leukaferėzės, ypatingą dėmesį reikia skirti donorams, kurių trombocitų skaičius iki leukaferėzės < 100 x 10<sup>9</sup>/l. Apskritai, leukaferėzės negalima atlikti, jeigu trombocitų skaičius mažesnis kaip 75 x 10<sup>9</sup>/l.

Leukaferezės negalima atlikti donorams, kurie gydomi antikoagulantais bei kurie turi hemostazės defektų.

Filgrastimo vartojimą reikia nutraukti arba sumažinti jo dozę, jeigu leukocitų skaičius didesnis kaip  $70 \times 10^9/l$ .

Donorus, kuriems skiriamas G-KSF PKKL mobilizuoti, reikia stebėti, kol atsistato hematologiniai rodikliai.

Sveikiems donorams buvo stebėti laikini citogenetiniai pakitimai po G–KSF vartojimo. Šių pakitimų reikšmė hematologinių piktybinių ligų atsiradimui nėra aiški. Tęsiami donorų ilgalaikiai stebėjimai, kad būtų galima įvertinti vaisto saugumą. Negalima atmesti piktybinio mieloidinio klonų skatinimo rizikos. Aferezės centrams rekomenduotina registruoti ir stebėti kamieninių ląstelių donorus bent 10 metų, kad būtų galima užtikrinti ilgalaikių saugumo duomenų stebėjimą.

Sveikiems donorams (ir pacientams) po granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių (G–KSF) vartojimo nustatyta dažnų, bet paprastai besimptomų, splenomegalijos atvejų ir labai retų blužnies plyšimo atvejų. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai buvo letalūs. Todėl būtina atidžiai stebėti blužnies dydį (pvz., tiriant kliniškai, ultragarsu). Reikia pagalvoti apie blužnies plyšimą, kai yra skausmas kairiojoje viršutinėje pilvo dalyje arba peties viršutinėje dalyje.

Po to, kai vaistinis preparatas pateko į rinką, labai retai registruoti plaučių nepageidaujami reiškiniai (atsikosėjimas krauju, kraujavimas iš plaučių, plaučių infiltratai, dusulys ir hipoksija) sveikiems donorams. Įtarus ar nustčius plaučių nepageidaujamus reiškinius, reikia spręsti dėl gydymo filgrastimu nutraukimo ir skirti tinkamą medicininę priežiūrą.

#### Specialios atsargumo priemonės alogeninių PKKL, mobilizuotų filgrastimu, recipientams

Nauji duomenys rodo, kad alogeninių PKKL ir recipientų imunologinė sąveika gali būti susijusi su didesne ūminės ir lėtinės TpŠL rizika, lyginant su kaulų čiulpų transplantacija.

#### Specialios atsargumo priemonės pacientams, kuriems yra SLN

##### *Bendras kraujo tyrimas*

Reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių, ypač pirmąsias gydymo filgrastimu savaites. Jeigu pacientams pasireiškia trombocitopenija, t.y. trombocitų būna nuolat mažiau negu  $100\,000/mm^3$ , reikia apsvarstyti, ar gydymą filgrastimu laikinai nutraukti, ar sumažinti jo dozę.

Gali būti kitokių kraujo ląstelių pokyčių, įskaitant anemiją ir trumpalaikį mieloidinių kamieninių ląstelių padidėjimą, todėl reikia atidžiai stebėti jų skaičių.

##### *Transformacija į leukozę arba į mielodisplazinį sindromą*

Ypatingą dėmesį būtina skirti diagnozuojant sunkią lėtinę neutropeniją, siekiant atskirti šią ligą nuo kitų kraujodaros ligų, pvz., aplazinės anemijos, mielodisplazijos ir mieloidinės leukozės. Prieš gydymą turi būti atliktas bendras kraujo tyrimas, įskaitant trombocitų skaičiaus nustatymą, ir įvertinta kaulų čiulpų morfologija bei kariotipas.

Klinikinių tyrimų metu filgrastimu gydytiems pacientams, kuriems buvo SLN, retai (maždaug 3%) pasireiškė mielodisplazijos sindromas (MDS) arba leukozė. Tai pastebėta tik pacientams, sergantiems įgimta neutropenija. MDS ir leukozė yra įprastos ligos komplikacijos ir jų ryšys su gydymu filgrastimu abejotinas. Maždaug 12% ligonių, kuriems pradinio citogenetinio tyrimo rezultatai buvo normalūs, vėliau kartotinio rutininio įvertinimo metu buvo nustatyti pokyčiai, įskaitant 7-osios chromosomos monosomiją. Jeigu pacientams, sergantiems SLN, atsiranda citogenetinių pokyčių, reikia įvertinti tolesnio gydymo filgrastimu naudą ir riziką; jei pasireiškia MDS arba leukozė, gydymą filgrastimu reikia nutraukti. Dar nežinoma, ar ilgalaikis pacientų, sergančių SLN, gydymas gali sukelti



citogenetinių pokyčių, MDS arba leukozinę transformaciją. Tokiems pacientams rekomenduojama reguliariai (maždaug kas 12 mėnesių) atlikti morfologinius ir citogenetinius kaulų čiulpų tyrimus.

#### *Kitos atsargumo priemonės*

Reikia paneigti trumpalaikės neutropenijos priežastis, pvz., virusinę infekciją.

Tiesioginis gydymo filgrastimu rezultatas yra blužnies padidėjimas. Tyrimų metu 31 % pacientų padidėjo blužnis (čiuopiama splenomegalija). Blužnies tūris padidėjo (išmatuotas radiografijos metodu) gydymo filgrastimu pradžioje ir paskui beveik nekito. Pastebėta, kad sumažinus dozę, blužnies didėjimas sulėtėja arba sustoja, 3 % pacientų blužnį reikėjo pašalinti. Blužnies dydį reikia tikrinti reguliariai. Norint aptikti blužnies padidėjimą, pakanka pilvo palpacijos.

Keletui ligonių pasireiškė hematurija ir (arba) proteinurija. Norint pastebėti šią komplikaciją, būtina reguliariai tirti šlapimą.

Vaisto saugumas ir veiksmingumas naujagimiams ir ligoniams, sergantiems autoimunine neutropenija, neištirti.

#### *Specialios atsargumo priemonės ŽIV infekuotiems pacientams*

##### *Bendras kraujo tyrimas*

Reikia atidžiai stebėti ANS, ypač pirmąsias gydymo filgrastimu savaites. Kai kuriems pacientams gydymo efektas prasideda labai greitai, ir neutrofilų skaičius žymiai padidėja jau po pradinės filgrastimo dozės. Pirmąsias 2-3 gydymo filgrastimu dienas rekomenduojama kiekvieną dieną nustatyti ANS. Toliau ANS rekomenduojama stebėti ne rečiau kaip du kartus per savaitę pirmąsias dvi gydymo savaites ir bent kartą per savaitę arba kas antrą savaitę palaikomojo gydymo metu. Filgrastimą vartojant su pertraukomis 30 MTV (300 µg) per parą ilgai pacientui ANS gali ryškiai svyruoti. Norint nustatyti mažiausią ANS arba nadyrą, kraujo mėginius ANS nustatyti rekomenduojama imti prieš pat kiekvieną numatytą filgrastimo dozės sušvirkštimą.

##### *Rizika susijusi su didelėmis mielosupresinių vaistinių preparatų dozėmis*

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinių vaistinių preparatų sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Vartojant filgrastimą pacientui gali būti paskirta daugiau šių vaistinių preparatų ar didesnės jų dozės, todėl yra didesnė trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai stebėti kraujo ląstelių skaičių (žr. aukščiau).

##### *Infekcijos ir piktybiniai navikai, sukeliantys mielosupresiją*

Neutropenija gali būti dėl kaulų čiulpus infiltruojančios oportunistinės infekcijos, pvz., *Mycobacterium avium* komplekso, arba piktybinių navikų, pvz., limfomos. Pacientams, kuriems yra kaulų čiulpus infiltruojanti infekcija ar piktybinis procesas, kartu su neutropenijai gydyti vartojamu filgrastimu, skirti tinkamą esančios ligos gydymą. Filgrastimo poveikis neutropenijai, atsiradusiai dėl kaulų čiulpus infiltruojančios infekcijos ar piktybinių navikų, nenustatytas.

#### *Specialios atsargumo priemonės sergant pjautuvine anemija*

Pjautuvine anemija sergantiems asmenims filgrastimo vartojimas provokavo ligos krizę, kuri kartais buvo mirtina. Gydytojai pjautuvine anemija sergantiems pacientams filgrastimą turi skirti labai atsargiai, tik gerai įvertinę gydymo naudos ir galimos žalos santykį.

#### *Pagalbinės medžiagos*

Biograstim sudėtyje yra sorbitolio. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

Šio vaisto užpildytame švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas vartojant tą pačią dieną su mielosupresine citotoksine chemoterapija neištirti. Dėl greitai besidalijančių mieloidinių ląstelių jautrumo mielosupresinei citotoksinei chemoterapijai, filgrastimo nerekomenduojama vartoti 24 valandas prieš chemoterapiją ir 24 valandas po jos. Preliminarūs nedidelio pacientų, gydytų filgrastimu ir 5-fluorouracilu, skaičiaus duomenys rodo, kad gali pasunkėti neutropenijos laipsnis.

Galima sąveika su kitais hemopoeziniais augimo faktoriais ir citokiniais, klinikinių tyrimų metu dar netyrinėta.

Litis skatina neutrofilų išsiskyrimą, todėl tikėtina, kad jis gali sustiprinti filgrastimo poveikį. Nors ši sąveika formaliai netirta, nėra duomenų, kad ji būtų žalinga.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie filgrastimo vartojimą nėštumo metu nėra. Literatūroje yra duomenų apie filgrastimo praėjimo pro placentos barjerą atvejus. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Filgrastimo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

##### Žindymas

Nežinoma, ar filgrastimas išsiskiria į motinos pieną. Filgrastimo išsiskyrimas į pieną nebuvo tirtas gyvūnams. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo filgrastimu.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Filgrastimas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai arba veikia nereikšmingai. Jei ligonis jaučia nuovargį, reikia būti atsargiam vairuojant ar valdant mechanizmus.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu Biograstim vartojo 541 vėžiu sergantys pacientai ir 188 sveiki savanoriai. Šių klinikinių tyrimų metu nustatytas Biograstim saugumo profilis buvo toks pat kaip ir nurodytas kitų šiuose tyrimuose vartotų palyginamųjų preparatų.

Kapiliarų pralaidumo sindromas gali būti pavojingas gyvybei, jeigu gydymas yra atidedamas, tačiau buvo nustatytas nedažnai (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ) vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo skiriama chemoterapija ir sveikiems donorams, kuriems mobilizuojamos periferinio kraujo kamieninės ląstelės po G-CSF vartojimo, žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

Buvo stebėtos šios nepageidaujamos reakcijos ir jų dažniai gydant filgrastimu, remiantis publikuota informacija:

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Labai dažni:	$\geq 1/10$
Dažni:	nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$
Nedažni:	nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$
Reti:	nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$
Labai reti:	$< 1/10\ 000$

Dažnis nežinomas: negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

### Vėžiu sergantiems pacientams

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai stebėtas nepageidaujamas poveikis, kurį galima susieti su rekomenduojamomis dozėmis vartojamu filgrastimu, buvo silpnas arba vidutinio stiprumo (10 % pacientų) bei stiprus (3 %) raumenų ir kaulų skausmas. Šis skausmas paprastai numalšinamas įprastais analgetikais. Rečiau pasitaiko šlapinimosi sutrikimų (daugiausiai nesunki arba vidutinio sunkumo dizurija).

Randomizuotų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu filgrastimas nepadidino nepageidaujamų poveikių, susijusių su citotoksine chemoterapija, dažnio. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vienodai dažnai pacientams, gydytiems filgrastimu ir chemoterapija, bei placebo ir chemoterapija, buvo pykinimas ir vėmimas, nuplikimas, viduriavimas, nuovargis, anoreksija, mukozitas, galvos skausmas, kosulys, odos bėrimas, krūtinės skausmas, bendras silpnumas, gerklės skausmas, vidurių užkietėjimas ir neapibrėžtas skausmas.

Gydant rekomenduojamomis filgrastimo dozėmis, nuo dozės priklausomi ir paprastai nedideli arba vidutiniai laktatdehidrogenazės (LDH), šarminės fosfatazės, šlapimo rūgšties ir gama-glutamiltransferazės (GGT) kiekio padidėjimo kraujyje atvejai buvo atitinkamai 50%, 35%, 25% ir 10% pacientų.

Retkarčiais trumpam gali sumažėti kraujospūdis (jo gydyti nereikia).

G-KSF vartojusiems pacientams po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos registruota TpŠL ir mirties atvejų (žr 5.1 skyrių).

Kraujagyslių sutrikimai, įskaitant venų okliuzinę ligą, ir skysčių tūrio pokyčiai retkarčiais pasitaikė pacientams, kuriems taikyta didelių dozių chemoterapija ir po jos autologinė kaulų čiulpų transplantacija. Priežastinis ryšys su filgrastimo vartojimu nenustatytas.

Filgrastimu gydytiems pacientams labai retai buvo stebėta odos vaskulito atvejų. Filgrastimu gydomų pacientų vaskulito mechanizmas nežinomas.

Retkarčiais stebėta Sweet'o sindromo (ūminės febrilinės dermatozės) atvejų. Kadangi nemažas procentas šių pacientų sirgo leukoze, liga, susijusia su Sweet'o sindromu, priežastinis ryšys su filgrastimu nenustatytas.

Atskiriems pacientams paūmėjo reumatoidinis artritas.

Pranešta apie pseudopodagros atvejus vėžiu sergantiems pacientams, gydytiems filgrastimu.

Kai kuriais atvejais stebėtas retas nepageidaujamas poveikis kvėpavimo sistemai, pvz., intersticinė pneumonija, plaučių edema, plaučių infiltratai, sukėlus kvėpavimo nepakankamumą arba suaugusiųjų respiracinio distreso sindromą (SRDS), kuris gali baigtis mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Alerginės reakcijos: gydymo filgrastimu pradžioje ar jį tęsiant registruota alerginių reakcijų, pvz., anafilaksinė reakcija, odos bėrimas, dilgėlinė, angioedema, dusulys ir hipotenzija. Apskritai tokie pranešimai dažniau pasitaikė po vaisto vartojimo į veną. Kai kuriais atvejais simptomai pasikartojo vėl pradėjus vartoti preparato, tai rodytų priežastinį ryšį tarp preparato vartojimo ir reakcijos. Pacientams, kuriems pasireiškė sunkios alerginės reakcijos, filgrastimo vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Registruoti pavieniai pjautuvinės anemijos krizės atvejai šia liga sergantiems asmenims (žr. 4.4 skyrių).

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Labai dažni	Padidėjęs šarminės fosfatazės, LDH, šlapimo rūgšties kiekis
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni	Galvos skausmas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Reti	Kraujagyslių sutrikimai
	Nedažni	Kapiliarų pralaidumo sindromas*
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažni	Kosulys, gerklės skausmas
	Labai reti	Plaučių infiltratai
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Labai dažni	Pykinimas/vėmimas
	Dažni	Vidurių užkietėjimas, anoreksija, viduriavimas, mukozitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Labai dažni	GGT kiekio padidėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažni	Alopecija, odos bėrimas
	Labai reti	Sweet'o sindromas, odos vaskulitas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Labai dažni	Krūtinės skausmas, kaulų ir raumenų skausmas
	Labai reti	Paūmėjęs reumatoidinis artritas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Labai reti	Šlapimo sutrikimai
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni	Nuovargis, bendras silpnumas
	Nedažni	Neapibrėžtas skausmas
	Labai reti	Alerginė reakcija
*Žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidujamų reakcijų aprašymas“.		

#### Sveikiems donorams, kuriems mobilizuojamos periferinio kraujo kamieninės ląstelės

Dažniausias šalutinis poveikis buvo silpnas ar vidutinio stiprumo kaulų ir raumenų skausmas. 41 % donorų buvo leukocitozė (leukocitų  $> 50 \times 10^9/l$ ), o 35 % donorų po filgrastimo ir leukaferozės buvo laikina trombocitopenija (trombocitų  $< 100 \times 10^9/l$ ).

Sveikiems donorams, gavusiems filgrastimo stebėta laikinai nedaug padidėjusi šarminės fosfatazės, LDH, SGOT (serumo glutamino oksaloacetinė transaminazė) ir šlapimo rūgšties koncentracija, bet šie pokyčiai klinikinių pasekmių nesukėlė.

Labai retai paūmėjo artrito simptomai.

Labai retai buvo sunkių alerginių reakcijų simptomų.

Galvos skausmai, kuriuos, manoma, sukėlė filgrastimas, stebėti PKKL donorų tyrimų metu.

Sveikiems donorams (ir pacientams) po granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių (G-KSF) vartojimo nustatyta dažnų, bet paprastai besimptomų, splenomegalijos atvejų ir labai retų blužnies plyšimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Po to, kai vaistinis preparatas pateko į rinką, labai retai registruoti plaučių nepageidujami reiškiniai (atsikosėjimas krauju, kraujavimas iš plaučių, plaučių infiltratai, dusulys ir hipoksija) sveikiems donorams (žr. 4.4 skyrių).

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Labai dažni	Leukocitozė, trombocitopenija
	Nedažni	Blužnies sutrikimai
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažni	Padidėjęs šarminės fosfatazės, LDH kiekis
	Nedažni	SGOT kiekio padidėjimas, hiperurikemija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Labai dažni	Galvos skausmas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni	Kapiliarų pralaidumo sindromas*
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Labai dažni	Kaulų ir raumenų skausmas
	Nedažni	Paūmėjęs reumatoidinis artritas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni	Sunki alerginė reakcija
*Žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.		

### Pacientams, sergantiems SLN

SLN sergantiems pacientams stebėta su filgrastimo vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų, kurių dažnis ilgainiui mažėjo.

Dažniausias su filgrastimo vartojimu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo kaulų skausmas ir bendras raumenų ir kaulų skausmas.

Kitos stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo blužnies padidėjimas, kuris retai gali progresuoti, ir trombocitopenija. Pradėjus gydyti filgrastimu, paprastai mažiau negu 10 % pacientų netrukus prasideda galvos skausmas ir viduriavimas. Taip pat stebėta anemija ir kraujavimas iš nosies.

Pastebėtas laikinas ir klinikinių simptomų nesukeliantis šlapimo rūgšties, laktatdehidrogenazės ir šarminės fosfatazės kiekio kraujyje padidėjimas. Taip pat gali būti laikinas vidutinio laipsnio gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas (pavalgius).

Mažiau kaip 2 % sunkia lėtine neutropenija sergančių ligonių, gydytų filgrastimu, pasitaikė toks šalutinis poveikis: reakcija injekcijos vietoje, galvos skausmas, hepatomegalija, artralgija, alopecija, osteoporozė ir bėrimas.

2 % ligonių, sergančių sunkia lėtine neutropenija ir ilgai gydytų šiuo vaistu, prasidėjo odos vaskulitas. Labai retai pasireiškė proteinurija ir (arba) hematurija.

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Labai dažni	Anemija, splenomegalija
	Dažni	Trombocitopenija
	Nedažni	Blūžnies sutrikimai
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Labai dažni	Sumažėjęs gliukozės kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės, LDH kiekis, hiperurikemija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni	Galvos skausmas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai dažni	Kraujavimas iš nosies
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni	Viduriavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai</i>	Dažni	Hepatomegalija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažni	Alopecija, odos vaskulitas, skausmas injekcijos vietoje, bėrimas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Labai dažni	Kaulų ir raumenų skausmas
	Dažni	Osteoporozė
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Nedažni	Hematurija, proteinurija

#### ŽIV infekuotiems pacientams

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad vienintelis nepageidaujamas poveikis, kurį nuolat buvo galima sieti su filgrastimo skyrimu, buvo kaulų ir raumenų skausmai, dažniausiai nestiprus ar vidutinis kaulų skausmas ir mialgija. Šių poveikių dažnumas buvo panašus į jų dažnumą vėžiu sergantiems ligoniams.

Pranešimuose teigiama, kad paskyrus filgrastimą blūžnis padidėja mažiau kaip 3 % ligonių. Visais atvejais šis padidėjimas, tiriant fiziniais tyrimo būdais, buvo nedidelis ar vidutinis, o jo klinikinė eiga buvo gera; nė vienam ligoniui nebuvo diagnozuotas hipersplenizmas ir nė vienam nebuvo atlikta splenektomija. Kadangi blūžnis dažnai padidėja ligoniams su ŽIV infekcija ir daugumai AIDS ligonių nustatomas vienokio ar kitokio laipsnio blūžnies padidėjimas, šio reiškinio ryšys su gydymu filgrastimu yra neaiškus.

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažni	Blūžnies sutrikimai
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Labai dažni	Kaulų ir raumenų skausmas

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Poregistracinio laikotarpio metu buvo pranešta apie kapiliarų pralaidumo sindromo atvejus vartojant G-CSF. Šis sindromas daugiausiai pasireiškė pacientams sergantiems progresavusia vėžio forma, sepsiu, vartojantiems kompleksinės chemoterapijos vaistus arba kuriems skiriama aferezė (žr. 4.4 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Perdozavimo atvejų nepastebėta.

Nutraukus gydymą filgrastimu, per vieną – dvi dienas cirkuliuojančių neutrofilų skaičius sumažėja 50 %, o per 1-7 dienas vėl tampa normalus.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, kolonijas stimuliuojantys faktoriai, ATC kodas – L03AA02

Biograstim yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius yra glikoproteinas, reguliuojantis neutrofilų gamybą ir subrendusių neutrofilų išsiskyrimą iš kaulų čiulpų. Biograstim, kuriame yra rekombinantinio metionilinto žmogaus G-KSF (filgrastimo), per 24 valandas ypač padidina neutrofilų skaičių ir nežymiai padidina monocitų skaičių. Kai kuriems ligoniams, sergantiems SLN, filgrastimas gali nežymiai padidinti kraujyje cirkuliuojančių eozinofilų ir bazofilų skaičių, lyginant su pradiniu; kai kuriems šių ligonių eozinofilija arba bazofilija galėjo būti jau prieš gydymą. Neutrofilų skaičiaus padidėjimas priklauso nuo rekomenduojamos dozės. Dėl filgrastimo žmogaus organizme atsiradę nauji neutrofilai pasižymi normaliu arba sustiprėjusiu chemotaksiniu ir fagocitiniu aktyvumu. Užbaigus gydymo filgrastimu kursą, po 1-2 dienų neutrofilų skaičius periferiniame kraujyje sumažėja 50 % ir tampa normalus per 1-7 dienas.

Filgrastimo vartojimas pacientams po citotoksinės chemoterapijos žymiai sumažina neutropenijos ir febrilinės neutropenijos dažnį, sunkumą ir trukmę. Gydymas filgrastimu gerokai sumažina febrilinės neutropenijos, antibiotikų vartojimo ir hospitalizacijos trukmę po indukcinės chemoterapijos, gydant ūminę mielogeninę leukemiją bei po mieloabliacinės terapijos ir kaulų čiulpų transplantacijos. Karščiavimo ir patvirtintų infekcijų dažnis nesumažėjo nė vienoje iš šių situacijų. Karščiavimo trukmė nesumažėjo pacientams, kuriems buvo taikomas mieloabliacinis gydymas ir kaulų čiulpų transplantacija.

Vartojant filgrastimą arba vieną, arba po chemoterapinio gydymo, hematopoetinės kamieninės ląstelės mobilizuojamos į periferinę kraujotaką. Šios autologinės periferinio kraujo kamieninės ląstelės (PKKL) gali būti surenkamos ir sušvirksčiamos po gydymo didelėmis citotoksinių vaistų dozėmis arba vietoj kaulų čiulpų transplantacijos, arba papildomai kartu su kaulų čiulpų transplantacija. PKKL skatina hemopoezės atsistatymą, sumažina hemoraginių komplikacijų riziką bei trombocitų transfuzijos poreikį.

Mobilizuotų filgrastimu alogeninių periferinio kraujo kamieninių ląstelių recipientams hematologiniai rodikliai atsistato žymiai greičiau, ir žymiai greičiau, lyginant su alogene kaulų čiulpų transplantacija, pasiekiamas normalus trombocitų skaičius, kurio nebereikia palaikyti.

Vieno retrospektyvinio Europos tyrimo, kurio metu buvo vertinamas G-KSF vartojimas ūmine leukemija sergantiems pacientams po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos, duomenys parodė padidėjusią TpŠL riziką, padidėjusį su gydymu susijusį mirtingumą (GSM) ir padidėjusį mirtingumą, kai buvo vartojama G-KSF. Atskiro retrospektyvinio tarptautinio tyrimo, kuriame dalyvavo ūmine ir lėtine mieloidine leukemija sergantys pacientai, metu nestebėta jokio poveikio TpŠL rizikai, GSM ar mirtingumui. Alogeninės transplantacijos tyrimų meta-analizė, kurioje buvo nagrinėti devynių perspektyvinių randomizuotų, 8 retrospektyvinių tyrimų ir 1 tyrimo „atvejis-kontrolė“ rezultatai, nenustatė poveikio ūminės ar lėtinės TpŠL ar ankstyvojo, su gydymu susijusio mirtingumo rizikai.

<b><i>TpŠL ir GSM reliatyvi rizika (95 % PI) po kaulų čiulpų transplantacijos gavusiems gydymą G-KSF</i></b>					
<i>Publikacija</i>	<i>Tyrimo periodas</i>	<i>N</i>	<i>Ūminė II-IV laipsnio TpŠL</i>	<i>Lėtinė TpŠL</i>	<i>GSM</i>
Meta-analizė (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europos retrospektyvinis tyrimas (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Tarptautinis retrospektyvinis tyrimas (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
<sup>a</sup> Analizėje nagrinėjami per šį periodą atliktų kaulų čiulpų transplantacijų tyrimai; kai kuriuose tyrimuose vartotas GM-KSF (granulocitų–makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius).					
<sup>b</sup> Analizėje tiriami pacientai, kuriems buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija per šį periodą					

Filgrastimo vartojimas sveikų donorų periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacijai prieš alogeninę periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantaciją atlikus dvi leukaferazes, iš daugumos donorų galima surinkti po  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ląstelių/kg recipiento masės. Sveikiems donorams paskiriama 10 µg/kg/per parą 4 – 5 dienas kasdien po oda.

Vartojant filgrastimą ligoniams, tiek vaikams, tiek suaugusiems, sergantiems sunkia lėtine neutropenija (sunki įgimta, ciklinė ar idiopatinė neutropenija), nuolat padidėja absoliutūs neutrofilų skaičiai periferiniame kraujyje, ir sumažėja infekcijų bei su jomis susijusių simptomų.

Skiriant filgrastimą ligoniams su ŽIV infekcija, palaikomi normalūs neutrofilų skaičiai, ir galima pagal planą skirti antivirusinį ir/arba mielosupresinį gydymą. Nėra duomenų, kad ligoniams su ŽIV infekcija skiriant filgrastimą padidėtų ŽIV replikacija.

Kaip ir kiti hemopoetiniai faktoriai, G-KSF *in vitro* pasižymi skatinančiomis žmogaus endotelio ląstelių proliferaciją savybėmis.

Biograstim veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas atsitiktinės atrankos, kontroliuojamuose III fazės tyrimuose sergant krūties vėžiu, plaučių vėžiu ir ne Hodžkino limfoma. Nebuvo jokio ryškaus skirtumo tarp Biograstim ir palyginamojo preparato, vertinant sunkios neutropenijos trukmę ir febrilinės neutropenijos dažnį.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Atsitiktinių imčių, viengubai akli, vienos dozės, kryžminiai tyrimai, kuriuose dalyvavo 196 savanoriai, parodė, kad Biograstim farmakokinetinis profilis buvo toks pat kaip ir referencinio vaisto, jį skiriant po oda ir į veną.

Įrodyta, kad filgrastimo klirensas, sušvirkštus tiek į veną, tiek į poodį, vyksta pagal pirmos eilės farmakokinetiką. Filgrastimo pusinės eliminacijos iš serumo periodas yra apie 3,5 valandos, esant klirensu greičiui apie 0,6 ml/min/kg. Nuolat iki 28 dienų lašinant į veną filgrastimą ligoniams po autologinės kaulų čiulpų transplantacijos, vaistas nesikaupė organizme, o pusinės eliminacijos periodai buvo panašūs. Sušvirkštus filgrastimo į veną arba į poodį, stebima teigiama linijinė koreliacija tarp vaisto dozės ir filgrastimo koncentracijos kraujo serume. Sušvirkštus į poodį rekomenduojamą dozę, koncentracija serume buvo didesnė kaip 10 ng/ml 8-16 valandų. Pasiskirstymo kraujyje tūris yra maždaug 150 ml/kg.

Vėžiu sergantiems pacientams farmakokinetinis Biograstim ir palyginamojo preparato profilis buvo panašūs po vienkartinės ir kartotinos dozės, skiriant po oda.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**



Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir vietinio toleravimo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo lauktus farmakologinius poveikius, įskaitant leukocitų kiekio padidėjimą, mieloidinę hiperplaziją kaulų čiulpuose, ekstramedulinę hemopoezę ir blužnies padidėjimą.

Nebuvo stebėta jokie poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ar žiurkių gestacijai. Tyrimuose nebuvo stebėta jokio teratogeninio filgrastimo poveikio žiurkėms ir triušiams. Triušiams buvo stebėtas padidėjęs vaisiaus netekimo dažnis, tačiau apsigimimų stebėta nebuvo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Acto rūgštis, ledinė  
Natrio hidroksidas  
Sorbitolis (E420)  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Biograstim negali būti skiedžiamas natrio chlorido tirpalu.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Praskiestas filgrastimas gali absorbuotis ant stiklinių arba plastikinių paviršių, išskyrus praskiedus, kaip nurodyta 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

30 mėnesių.

Po praskiedimo: praskiesto infuzinio tirpalo cheminės ir fizikinės savybės išlieka stabilios 24 valandas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje. Dėl galimo užterštumo mikrobais, tirpalą reikia suvartoti iškart. Jei nesunaudojamas iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš naudojimą atsakingas vartotojas, tokiu atveju saugojimo laikas negali būti ilgesnis nei 24 valandos esant 2 °C-8 °C temperatūrai, nebent praskiedimas buvo atliekamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

I tipo stikliniai užpildyti švirkštai su uždėta nerūdijančio plieno adata su ar be saugos prietaiso apsaugančio nuo sužeidimo adata ir pakartotinio naudojimo.

Pakuotėje yra 1, 5 arba 10 užpildytų švirkštų su 0,5 ml tirpalo ar sudėtinė pakuotė, kurioje yra 10 (2 pakuotės po 5) užpildytų švirkštų su 0,5 ml tirpalo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekomis tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Prireikus Biograstim galima praskiesti 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu.

Nerekomenduojama skiesti iki mažesnės nei 0,2 MTV (2 µg)/ml galutinės koncentracijos.

Prieš vartojimą tirpalą reikia apžiūrėti. Gali būti naudojami tik skaidrūs be kietų dalelių tirpalai.

Jeigu filgrastim skiedžiamas iki koncentracijos, mažesnės už 1,5 MTV (15 µg)/ml, reikia pridėti tiek žmogaus serumo albumino, kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml.

Pavyzdžiui: galutiniam 20 ml tūrio injekcijų tirpalui, kai bendra filgrastimo dozė mažesnė už 30 MTV (300 µg), reikia pridėti 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) žmogaus albumino tirpalo.

Praskiedus 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu, Biograstim galima laikyti stikliniuose ir plastmasiniuose induose, įskaitant tuos, kurie pagaminti iš PVC, poliolefino (polipropileno ir polietileno kopolimero) ir polipropileno.

Biograstim nėra konservantų. Dėl galimo mikrobiologinio užterštumo, Biograstim tiekiamas užpildytuose vienkartinuose švirkštuose.

Atsitiktinai paveikus preparatą šaldančioms temperatūroms, Biograstim stabilumas nepaveikiamas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

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. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2008 m. rugsėjo mėn. 15 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2013 m. liepos mėn. 25 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biograstim 48 MTV/0,8 ml injekcinis / infuzinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename injekcinio / infuzinio tirpalo mililitre yra 60 milijonų tarptautinių vienetų [MTV](600 mikrogramų ( $\mu\text{g}$ )) filgrastimo.

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 48 MTV (480 mikrogramų ( $\mu\text{g}$ )) filgrastimo 0,8 ml injekcinio / infuzinio tirpalo.

Filgrastimas (rekombinantinis metionilintas žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius) rekombinantine DNR technologija gaunamas iš *Escherichia coli* K802.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:*

Viename tirpalo ml yra 50 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis / infuzinis tirpalas

Skaidrus bespalvis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Biograstim skirtas citotoksinais chemoterapiniais vaistais gydomų onkologinių ligonių (išskyrus sergančius lėtine mieloleukoze ir mielodisplaziniais sindromais) neutropenijos trukmei ir febrilinės neutropenijos dažniui sumažinti, taip pat ligonių, kuriems po mieloabliacinio gydymo ir kaulų čiulpų transplantacijos gresia ilgalaikė sunki neutropenija, neutropenijos trukmei sumažinti. Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas yra panašus ir suaugusiems, ir vaikams, kuriems taikomas citotoksinis chemoterapinis gydymas.

Biograstim skirtas periferinio kraujo kamieninių ląstelių (PKKL) mobilizacijai.

Vaikams ar suaugusiems žmonėms, kuriems yra sunki įgimta, ciklinė arba idiopatinė neutropenija, kai absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , ir buvo sunkių arba pasikartojančių infekcijų, Biograstim rekomenduojama vartoti ilgai neutrofilų skaičiui padidinti ir su infekcijomis susijusių reiškinių dažniui ir trukmei sumažinti.

Biograstim skirtas pacientų, kuriems yra progresavusi ŽIV infekcija, persistuojančiai neutropenijai (ANS  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) gydyti, siekiant sumažinti bakterinių infekcijų riziką, kai kitos priemonės neutropenijai kontroliuoti netinka.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Specialūs reikalavimai

Gydymą filgrastimu galima pradėti tik bendradarbiaujant su onkologijos centru, kur personalas turi gydymo patirties su granulocitų kolonijas stimuliuojančiais faktoriais (G-KSF) ir hematologijoje bei

turi būtinas diagnostines priemones. Mobilizacijos ir aferezės procedūros turi būti atliekamos bendradarbiaujant su onkologijos-hematologijos centru, kuris turi pakankamai patirties šioje srityje ir kur gali būti tinkamai atliekamas hemopoetinių kamieninių ląstelių stebėjimas.

#### Standartinė citotoksinė chemoterapija

Rekomenduojama filgrastimo dozė yra 0,5 MTV (5 µg)/kg kūno svorio per parą. Pirmąją filgrastimo dozę vartoti ne anksčiau kaip praėjus 24 valandoms po citotoksinės chemoterapijos. Filgrastimą galima vartoti kasdien injekcija po oda arba kasdien 30 minučių infuzija į veną, praskiedus 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu (skiedimo instrukcijas žr. 6.6 skyrių).

Daugeliu atvejų geriausia vaistinių preparatų švirkšti po oda. Vienkartinės dozės tyrimų rezultatai rodo, kad į veną vartojamas vaistinis preparatas gali veikti trumpiau. Klinikinė šio radinio reikšmė, skiriant kartotines dozes, neaiški. Vartojimo būdo pasirinkimas priklauso nuo individualių klinikinių aplinkybių. Atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų metu į poodį buvo vartojama 23 MTV (230 µg)/m<sup>2</sup>/per parą dozė (nuo 4,0 iki 8,4 µg/kg/per parą).

Filgrastimą reikia vartoti kasdien tol, kol praeis neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir jų skaičius vėl taps normalus. Tikėtina, kad po nustatytos solidinių navikų, limfomų bei limfoidinės leukozės chemoterapijos, šie kriterijai bus pasiekti per 14 dienų. Po indukcinio ir konsolidacinio ūminės mieloidinės leukozės gydymo, gydyti šiuo vaistu gali tekti daug ilgiau (iki 38 dienų), priklausomai nuo vartotos citotoksinės chemoterapijos pobūdžio, dozės ir schemos.

Pacientams, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija, laikinas neutrofilų skaičiaus padidėjimas paprastai stebimas praėjus 1 – 2 dienoms, pradėjus gydymą filgrastimu. Vis dėlto, norint pasiekti ilgalaikį atsaką, gydymo filgrastimu negalima nutraukti, kol nepraeis neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir neutrofilų skaičius vėl taps normalus. Nerekomenduojama per anksti nutraukti gydymą filgrastimu, nesulaukus tikėtino neutrofilų skaičiaus kritimo.

#### Ligoniai, kuriems taikoma mieloabliacinė terapija prieš kaulų čiulpų transplantaciją

Rekomenduojama pradinė filgrastimo dozė yra 1,0 MTV (10 µg)/kg kūno masės per parą 30 minučių infuzija į veną arba 24 valandų infuzija į veną, arba 1,0 MTV (10 µg)/kg/per parą nuolatinė 24 valandų infuzija po oda. Filgrastimą reikia skiesti 20 ml 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu (skiedimo instrukcijas žr. 6.6 skyriuje).

Pirmąją filgrastimo dozę vartoti ne anksčiau kaip praėjus 24 valandoms po citotoksinės chemoterapijos, bet ne vėliau kaip per 24 valandas po kaulų čiulpų infuzijos.

Kai tik neutrofilų skaičius pakyla virš žemiausio lygio, filgrastimo paros dozė nustatoma atsižvelgiant į neutrofilų atsaką:

<b>Neutrofilų skaičius</b>	<b>Filgrastimo dozės parinkimas</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l tris dienas iš eilės	Sumažinti iki 0,5 MTV (5 µg)/kg per parą
Po to, jei ANS išlieka > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l dar tris dienas iš eilės	Filgrastimo nebeskirti
Jei gydymo laikotarpiu ANS sumažėja iki < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, filgrastimo dozė vėl didinama taip, kaip nurodyta anksčiau.	

#### PKKL mobilizacija pacientams, kuriems taikoma mielosupresinė arba mieloabliacinė terapija ir toliau bus atliekama autologinė periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantacija

Rekomenduojama filgrastimo dozė PKKL mobilizacijai, kai jis vartojamas vienas, yra 1,0 MTV (10 µg)/kg per parą 24 valandų nuolatinė infuzija po oda arba injekcija po oda kartą per parą 5-7 dienas iš eilės. Infuzijoms filgrastimą reikia skiesti 20 ml 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu

tirpalu (skiedimo instrukcijas žr. 6.6 skyriuje). Leukaferzės atlikimo laikas: dažnai pakanka vienos ar dviejų leukaferzių 5-ąją ar 6-ąją dieną. Esant kitokioms sąlygoms, gali prireikti papildomos leukaferzės. Filgrastimo dozavimo nereikia keisti iki paskutinės leukaferzės.

Rekomenduojama filgrastimo dozė PKKL mobilizacijai po mielosupresinės chemoterapijos yra 0,5 MTV (5 µg)/kg per parą, vartojant kasdien injekcija po oda nuo pirmosios dienos po chemoterapijos pabaigos iki tol, kol praeis tikėtinas neutrofilų nadyras ir jų skaičius taps normalus. Leukaferzė turi būti atliekama tuo laikotarpiu, kai ANS didėja nuo  $< 0,5 \times 10^9/l$  iki  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Pacientams, kuriems nebuvo taikyta ekstensyvi chemoterapija, dažniausiai pakanka vienos leukaferzės. Kitomis aplinkybėmis rekomenduojama atlikti papildomas leukaferzes.

#### Normalių donorų PKKL mobilizacija prieš alogeninę periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantaciją

Normalių donorų PKKL mobilizacijai filgrastimo skiriama po oda po 1,0 MTV (10 µg)/kg per parą 4-5 dienas iš eilės. Leukaferzė reikia pradėti 5-ąją dieną ir, jei reikia, tęsti iki 6-osios dienos siekiant surinkti  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ląstelių/kg recipiento kūno svorio.

#### Ligoniai, kuriems yra sunki lėtinė neutropenija (SLN)

##### Igimta neutropenija

Rekomenduojama pradinė dozė yra 1,2 MTV (12 µg) /kg per parą po oda per vieną kartą ar padalijus per kelis kartus.

##### Idiopatinė ir ciklinė neutropenija

Rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 MTV (5 µg) /kg per parą po oda per vieną kartą ar padalijus per kelis kartus.

##### Dozės parinkimas

Filgrastimo kasdien švirkščiami po oda tol, kol neutrofilų skaičius taps ir išliks didesnis negu  $1,5 \times 10^9/l$ . Pasiekus efektą, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą dozę, palaikančią šį kiekį. Ilgalakis kasdienis gydymas reikalingas siekiant palaikyti atitinkamą neutrofilų skaičių. Po vienos-dviejų gydymo savaičių pradinę dozę galima dvigubai padidinti arba sumažinti, atsižvelgiant į paciento atsaką. Toliau dozė turi būti individualiai koreguojama kas 1-2 savaites, kad vidutinis neutrofilų skaičius išliktų tarp  $1,5 \times 10^9/l$  ir  $10 \times 10^9/l$ . Greičiau dozę galima didinti ligoniams, sergantiems sunkiomis infekcinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu 97 % pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, visiškai atsakas gautas vartojant  $\leq 2,4$  MTV (24 µg)/kg paros dozę. Nenustatyta, ar saugu ilgai vartoti didesnę kaip 2,4 MTV (24 µg)/kg per parą filgrastimo dozę pacientams, kuriems yra SLN.

#### ŽIV infekuoti pacientai

##### Normalaus neutrofilų skaičiaus atstatymas

Rekomenduojama pradinė filgrastimo dozė yra 0,1 MTV (1 µg)/kg per parą švirkščiant po oda ir didinant dozę daugiausia iki didžiausios dozės 0,4 MTV (4 µg)/kg per parą, kol pasiekiamas normalus absoliutus neutrofilų skaičius ( $ANS > 2,0 \times 10^9/l$ ) ir jis išlieka. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad šios dozės buvo efektyvios  $> 90$  % pacientų, o medianinis laikotarpis, per kurį neutrofilų skaičius pasidarė normalus, buvo 2 dienos.

Nedideliame ligonių skaičiui ( $< 10$  %) reikėjo iki 1,0 MTV (10 µg)/kg per parą dozių, kad atsistatytų normalus neutrofilų skaičius.

##### Normalaus neutrofilų skaičiaus palaikymas

Kai neutropenija baigiasi, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą vaisto dozę normaliam neutrofilų skaičiui palaikyti. Rekomenduojama pradėti nuo 30 MTV (300 µg) per parą švirkščiant po oda. Gali toliau tekti koreguoti vaisto dozę, atsižvelgiant į paciento ANS, kad išliktų  $> 2,0 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad švirkščiant po 30 MTV (300 µg) per parą gali prireikti

nuo 1 iki 7 injekcijų per savaitę, norint ANS palaikyti  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Medianinis dozės vartojimo dažnis buvo 3 dienos per savaitę. Gali tekti ilgai skirti vaistą, kad ANS liktų  $> 2,0 \times 10^9/l$ .

#### Specifinės populiacijos:

##### *Senyvo amžiaus pacientai*

Klinikiniuose filgrastimo tyrimuose dalyvavo nedaug senyvo amžiaus pacientų, tačiau specialių šios grupės pacientų tyrimų neatlikta, todėl specifinių dozavimo rekomendacijų negalima pateikti.

##### *Pacientai su sutrikusia inkstų arba kepenų funkcija*

Pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, filgrastimo tyrimai parodė, kad jo farmakokinetikos ir farmakodinamikos pobūdis yra panašus kaip ir pacientų, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali. Tokiais atvejais dozės keisti nereikia.

##### *Vaikai, sergantys SLN ir vėžiu*

SLN tyrimo programoje dalyvavo ligoniai, iš kurių 65 % buvo jaunesni nei 18 metų. Gydomo veiksmingumas šios grupės pacientams, kurių dauguma sirgo įgimta neutropenija, buvo neabejotinas. Taip pat nenustatyta vaisto saugumo skirtumų vaikams, gydytiems dėl SLN.

Vaikų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad filgrastimo saugumas ir veiksmingumas yra panašus tiek vaikams, tiek ir suaugusiesiems, gaunantiems citotoksinę chemoterapiją.

Vaikams rekomenduojama dozuoti taip, kaip ir suaugusiesiems žmonėms, gaunantiems mielosupresinę citotoksinę chemoterapiją.

#### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Specialūs įspėjimai

Filgrastimo negalima vartoti norint padidinti citotoksinių chemoterapinių vaistų dozes daugiau negu nurodyta nustatytose dozavimo schemose (žr. žemiau).

Filgrastimo negalima skirti ligoniams, sergantiems sunkia įgimta neutropenija (Kostmano sindromu), esant nenormaliai citogenetikai. (žr. toliau).

##### Specialios atsargumo priemonės pacientams su ūmine mieloidine leukoze

##### *Piktybinių ląstelių augimas*

Granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius gali skatinti mieloidinių ląstelių augimą *in vitro*, panašus poveikis gali būti stebimas ir kai kurioms nemieloidinėms ląstelėms *in vitro*.

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas ligoniams, sergantiems mielodisplazijos sindromu arba lėtine mieloidine leukoze, neištirti. Filgrastimo neskiriama esant šioms ligoms. Būtina ypač atidžiai diferencijuoti lėtinės mieloidinės leukozės blastinę transformaciją nuo ūminės mieloidinės leukozės.

Dėl nepakankamų saugumo ir veiksmingumo duomenų pacientams, sergantiems antrine ūmine mieloidine leukoze, filgrastimą reikia skirti atsargiai.

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas gydant de novo ūmine mieloidine leukoze sergančius jaunesnius negu 55 metų pacientus su palankiais citogenetikos rodikliais (t(8;21), t(15;17) ir inv(16)) neištirti.

##### *Kitos atsargumo priemonės*

Ligoniams, sergantiems osteoporozę sukeliančia kaulų liga ir be pertraukos ilgiau kaip šešis mėnesius gydomiems filgrastimu, gali prireikti ištirti kaulų tankį.

Vartojant G-KSF retai registruotas nepageidaujamas poveikis plaučiams, dažniausiai intersticinė pneumonija. Pacientams, kuriems neseniai buvo infiltratų plaučiuose ar kurie neseniai sirgo plaučių uždegimu, gali būti didesnis komplikacijų pavojus. Plaučių sutrikimo simptomai, pvz., kosulys, karščiavimas ir dusulys, kartu su radiologiškai stebimais plaučių infiltratais bei pablogėjusia kvėpavimo funkcija gali būti pradiniai suaugusiųjų respiracinio distreso sindromo (SRDS) požymiai. Tuomet filgrastimo vartojimą nutraukti ir skirti reikiamą gydymą.

Kapiliarų pralaidumo sindromas buvo aprašytas po granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių (G-CSF) pavartojimo ir buvo apibūdinamas pasireiškiančia hipotenzija, hipoalbuminemija, edema ir hemokoncentracija. Pacientai, kuriems išsivystė kapiliarų pralaidumo sindromas turi būti atidžiai stebimi ir gauti standartinį simptominių gydymą, įskaitant intensyvosios terapijos poreikį (žr. 4.8 skyrių).

#### Specialieji įspėjimai vėžiu sergantiems pacientams

##### *Leukocitozė*

100 x 10<sup>9</sup>/l ar didesnė leukocitozė buvo mažiau kaip 5 % pacientų, vartojusių didesnes kaip 0,3 MTV/kg per parą (3 μg/kg per parą) filgrastimo dozes. Jokio nepageidaujamo poveikio, tiesiogiai susijusio su šio laipsnio leukocitoze, nepastebėta. Tačiau, atsižvelgiant į galimą riziką, susijusią su sunkia leukocitoze, gydant filgrastimu, reikia reguliariai tikrinti leukocitų skaičių. Jeigu leukocitų daugiau kaip 50 x 10<sup>9</sup>/l (po tikėtino nadyro), gydymą filgrastimu būtina nedelsiant nutraukti. Tačiau, skiriant filgrastimą PKKL mobilizacijai, jo vartojimą reikia nutraukti ar sumažinti dozę tuo atveju, jei leukocitų skaičius tampa didesnis kaip 70 x 10<sup>9</sup>/l.

##### *Rizika, susijusi su didelių dozių chemoterapija*

Ypatingo atsargumo reikia laikytis gydant ligonius didelėmis citostatikų dozėmis, nes neįrodyta, kad toks gydymas pagerintų išėtis, o didesnės chemoterapinių vaistų dozės gali padidinti toksinį poveikį širdžiai, plaučiams, nervų sistemai ir odai (vadovaukitės specifinių chemoterapinių vaistų charakteristikų santrauka).

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinės chemoterapijos sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Dėl galimai didesnių chemoterapijos dozių (pvz., visų paskirtos schemas dozių), pacientui būna didesnė trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai tikrinti trombocitų skaičių ir hematokrito rodiklį. Ypatinga priežiūra reikalinga pacientui, vartojančiam vieną chemoterapijos vaistą ar jų derinį, sukeltą sunkią trombocitopeniją.

Įrodyta, kad vartojant filgrastimo mobilizuotas PKKL, sumažėja trombocitopenijos po mielosupresinės arba mieloabliacinės chemoterapijos sunkumas ir trukmė.

##### *Kitos atsargumo priemonės*

Ligoniams, kuriems labai sumažėję mieloidinių kamieninių ląstelių, filgrastimo poveikis netirtas. Filgrastimas pirmiausia veikia neutrofilų eilės kamienines ląsteles ir skatina neutrofilų skaičiaus didėjimą. Todėl pacientams, kuriems kamieninių ląstelių sumažėję (pvz., taikant ekstensyvų spindulinį arba chemoterapinį gydymą bei tada, kai navikas infiltruoja kaulų čiulpus), neutrofilų atsakas gali būti mažesnis.

G-KSF vartojusiems pacientams po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos registruota transplantato prieš šeimininką ligos (TpŠL) ir mirties atvejų (žr. 5.1 skyrių).

Kaip atsakas į augimo faktorių, padidėjęs hemopoetinis kaulų čiulpų aktyvumas, gali būti siejamas su tranzitiniais rentgenologiniais kaulų pokyčiais. Į tai reikia atsižvelgti vertinant kaulų rentgenogramas.

#### Specialios atsargumo priemonės pacientams, kuriems atliekama periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija

### *Mobilizacija*

Neatlikta prospektyvinių randomizuotų tos pačios pacientų populiacijos tyrimų, lyginančių du rekomenduojamus mobilizacijos metodus (vartojant vien filgrastimą arba derinant jį su mielosupresine chemoterapija). Atskirų pacientų skirtumai ir laboratorinių CD34<sup>+</sup> ląstelių tyrimų įvairovė rodo, kad sunku tiesiogiai palyginti skirtingų tyrimų rezultatus. Todėl sunku rekomenduoti optimalų metodą. Mobilizacijos metodą reikia pasirinkti atsižvelgiant į individualaus paciento gydymo tikslus.

### *Prieš skiriant citotoksinius vaistus*

Pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas labai ekstensyvus mielosupresinis gydymas, PKKL mobilizacija gali būti nepakankama rekomenduojamam mažiausiam kiekiui (2,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> ląstelių/kg) arba tokio pat laipsnio trombocitų atsistatymo pagreitėjimui pasiekti.

Kai kurie citotoksiniai vaistai pasižymi ypatingu toksiniu poveikiu hemopoezinėms kamieninėms ląstelėms, todėl gali neigiamai veikti kamieninių ląstelių mobilizaciją. Melfalanas, karmustinas (BCNU) ir karboplatina, vartojami ilgai prieš kamieninių kraujo ląstelių mobilizaciją, gali sumažinti kamieninių ląstelių išėigą. Tačiau nustatyta, kad melfalano, karboplatinės arba BCNU derinys su filgrastimu teigiamai veikia kamieninių ląstelių mobilizaciją. Numatant atlikti periferinių kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją, patartina kamieninių ląstelių mobilizaciją planuoti gydymo kurso pradžioje. Ypatingą dėmesį reikia atkreipti į tokių pacientų mobilizuotų kamieninių ląstelių skaičių prieš skiriant didelių dozių chemoterapiją. Jei pagal aukščiau nurodytus kriterijus mobilizuotų ląstelių skaičius yra nepakankamas, reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus, kuriems nereikia kamieninių ląstelių.

### *Mobilizuotų kamieninių ląstelių kiekio įvertinimas*

Apskaičiuojant mobilizuotas kamienines ląsteles filgrastimu gydytiems pacientams, ypatingas dėmesys turi būti skiriamas skaičiavimo metodui. CD34<sup>+</sup> ląstelių skaičiaus nustatymo tėkmės citometrija rezultatai priklauso nuo naudojamos tikslios metodologijos, todėl kitų laboratorijų rekomenduojamas normas reikia interpretuoti atsargiai.

Atlikus ryšio tarp reinfuzuotų CD34<sup>+</sup> ląstelių skaičiaus ir trombocitų atsistatymo greičio po didelių dozių chemoterapijos statistinę analizę, nustatytas kompleksinis, bet nenutrūkstamas ryšys.

Rekomenduojama mažiausia CD34<sup>+</sup> ląstelių išėiga mažiausiai 2,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> ląstelių/kg remiasi paskelbtais klinikiniais rezultatais, kurių metu gautas pakankamas kraujo sudėties atsistatymas. Jei išėiga didesnė, atsistatymas vyksta greičiau, jei mažesnė – lėčiau.

### *Specialios atsargumo priemonės sveikiems donorams, kuriems atliekama periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija*

PKKL mobilizacija klinikiniu požiūriu nėra naudinga sveikiems donorams, ir apie ją galima galvoti tik planuojant atlikti alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją.

PKKL mobilizaciją galima atlikti tik donorams, kurie atitinka klinikinius ir laboratorinius tinkamumo kamieninių ląstelių donorystei kriterijus, ypač atkreipiant dėmesį į hematologinius rodiklius ir infekcines ligas.

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 16 metų ar vyresniems kaip 60 metų sveikiems donorams neįvertintas.

35 % tirtų asmenų po filgrastimo vartojimo ir leukaferėzės buvo stebėta laikina trombocitopenija (trombocitų < 100 x 10<sup>9</sup>/l). Dviem atvejais, turbūt dėl leukaferėzės procedūros, trombocitų sumažėjo < 50 x 10<sup>9</sup>/l.

Jeigu reikia daugiau negu vienos leukaferėzės, ypatingą dėmesį reikia skirti donorams, kurių trombocitų skaičius iki leukaferėzės < 100 x 10<sup>9</sup>/l. Apskritai, leukaferėzės negalima atlikti, jeigu trombocitų skaičius mažesnis kaip 75 x 10<sup>9</sup>/l.



Leukaferezės negalima atlikti donorams, kurie gydomi antikoagulantais bei kurie turi hemostazės defektų.

Filgrastimo vartojimą reikia nutraukti arba sumažinti jo dozę, jeigu leukocitų skaičius didesnis kaip  $70 \times 10^9/l$ .

Donorus, kuriems skiriamas G-KSF PKKL mobilizuoti, reikia stebėti, kol atsistato hematologiniai rodikliai.

Sveikiems donorams buvo stebėti laikini citogenetiniai pakitimai po G-KSF vartojimo. Šių pakitimų reikšmė hematologinių piktybinių ligų atsiradimui nėra aiški. Tęsiami donorų ilgalaikiai stebėjimai, kad būtų galima įvertinti vaisto saugumą. Negalima atmesti piktybinio mieloidinio klonų skatinimo rizikos. Aferezės centrams rekomenduotina registruoti ir stebėti kamieninių ląstelių donorus bent 10 metų, kad būtų galima užtikrinti ilgalaikių saugumo duomenų stebėjimą.

Sveikiems donorams (ir pacientams) po granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių (G-KSF) vartojimo nustatyta dažnų, bet paprastai besimptomų, splenomegalijos atvejų ir labai retų blužnies plyšimo atvejų. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai buvo letalūs. Todėl būtina atidžiai stebėti blužnies dydį (pvz., tiriant kliniškai, ultragarsu). Reikia pagalvoti apie blužnies plyšimą, kai yra skausmas kairiojoje viršutinėje pilvo dalyje arba peties viršutinėje dalyje.

Po to, kai vaistinis preparatas pateko į rinką, labai retai registruoti plaučių nepageidaujami reiškiniai (atsikosėjimas krauju, kraujavimas iš plaučių, plaučių infiltratai, dusulys ir hipoksija) sveikiems donorams. Įtarus ar nustčius plaučių nepageidaujamus reiškinius, reikia spręsti dėl gydymo filgrastimu nutraukimo ir skirti tinkamą medicininę priežiūrą.

#### Specialios atsargumo priemonės alogeninių PKKL, mobilizuotų filgrastimu, recipientams

Nauji duomenys rodo, kad alogeninių PKKL ir recipientų imunologinė sąveika gali būti susijusi su didesne ūminės ir lėtinės TpŠL rizika, lyginant su kaulų čiulpų transplantacija.

#### Specialios atsargumo priemonės pacientams, kuriems yra SLN

##### *Bendras kraujo tyrimas*

Reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių, ypač pirmąsias gydymo filgrastimu savaites. Jeigu pacientams pasireiškia trombocitopenija, t.y. trombocitų būna nuolat mažiau negu  $100\,000/mm^3$ , reikia apsvarstyti, ar gydymą filgrastimu laikinai nutraukti, ar sumažinti jo dozę.

Gali būti kitokių kraujo ląstelių pokyčių, įskaitant anemiją ir trumpalaikį mieloidinių kamieninių ląstelių padidėjimą, todėl reikia atidžiai stebėti jų skaičių.

##### *Transformacija į leukozę arba į mielodisplazinį sindromą*

Ypatingą dėmesį būtina skirti diagnozuojant sunkią lėtinę neutropeniją, siekiant atskirti šią ligą nuo kitų kraujodaros ligų, pvz., aplazinės anemijos, mielodisplazijos ir mieloidinės leukozės. Prieš gydymą turi būti atliktas bendras kraujo tyrimas, įskaitant trombocitų skaičiaus nustatymą, ir įvertinta kaulų čiulpų morfologija bei kariotipas.

Klinikinių tyrimų metu filgrastimu gydytiems pacientams, kuriems buvo SLN, retai (maždaug 3 %) pasireiškė mielodisplazijos sindromas (MDS) arba leukozė. Tai pastebėta tik pacientams, sergantiems įgimta neutropenija. MDS ir leukozė yra įprastos ligos komplikacijos ir jų ryšys su gydymu filgrastimu abejotinas. Maždaug 12 % ligonių, kuriems pradinio citogenetinio tyrimo rezultatai buvo normalūs, vėliau kartotinio rutininio įvertinimo metu buvo nustatyti pokyčiai, įskaitant 7-osios chromosomos monosomiją. Jeigu pacientams, sergantiems SLN, atsiranda citogenetinių pokyčių, reikia įvertinti tolesnio gydymo filgrastimu naudą ir riziką; jei pasireiškia MDS arba leukozė, gydymą filgrastimu reikia nutraukti. Dar nežinoma, ar ilgalaikis pacientų, sergančių SLN, gydymas gali sukelti

citogenetinių pokyčių, MDS arba leukozinę transformaciją. Tokiems pacientams rekomenduojama reguliariai (maždaug kas 12 mėnesių) atlikti morfologinius ir citogenetinius kaulų čiulpų tyrimus.

#### *Kitos atsargumo priemonės*

Reikia paneigti trumpalaikės neutropenijos priežastis, pvz., virusinę infekciją.

Tiesioginis gydymo filgrastimu rezultatas yra blužnies padidėjimas. Tyrimų metu 31 % pacientų padidėjo blužnis (čiuopiama splenomegalija). Blužnies tūris padidėjo (išmatuotas radiografijos metodu) gydymo filgrastimu pradžioje ir paskui beveik nekito. Pastebėta, kad sumažinus dozę, blužnies didėjimas sulėtėja arba sustoja, 3 % pacientų blužnį reikėjo pašalinti. Blužnies dydį reikia tikrinti reguliariai. Norint aptikti blužnies padidėjimą, pakanka pilvo palpacijos.

Keletui ligonių pasireiškė hematurija ir (arba) proteinurija. Norint pastebėti šią komplikaciją, būtina reguliariai tirti šlapimą.

Vaisto saugumas ir veiksmingumas naujagimiams ir ligoniams, sergantiems autoimunine neutropenija, neištirti.

#### *Specialios atsargumo priemonės ŽIV infekuotiems pacientams*

##### *Bendras kraujo tyrimas*

Reikia atidžiai stebėti ANS, ypač pirmąsias gydymo filgrastimu savaites. Kai kuriems pacientams gydymo efektas prasideda labai greitai, ir neutrofilų skaičius žymiai padidėja jau po pradinės filgrastimo dozės. Pirmąsias 2-3 gydymo filgrastimu dienas rekomenduojama kiekvieną dieną nustatyti ANS. Toliau ANS rekomenduojama stebėti ne rečiau kaip du kartus per savaitę pirmąsias dvi gydymo savaites ir bent kartą per savaitę arba kas antrą savaitę palaikomojo gydymo metu. Filgrastimą vartojant su pertraukomis 30 MTV (300 µg) per parą ilgai pacientui ANS gali ryškiai svyruoti. Norint nustatyti mažiausią ANS arba nadyrą, kraujo mėginius ANS nustatyti rekomenduojama imti prieš pat kiekvieną numatytą filgrastimo dozės sušvirkštimą.

##### *Rizika susijusi su didelėmis mielosupresinių vaistinių preparatų dozėmis*

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinių vaistinių preparatų sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Vartojant filgrastimą pacientui gali būti paskirta daugiau šių vaistinių preparatų ar didesnės jų dozės, todėl yra didesnė trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai stebėti kraujo ląstelių skaičių (žr. aukščiau).

##### *Infekcijos ir piktybiniai navikai, sukeliantys mielosupresiją*

Neutropenija gali būti dėl kaulų čiulpus infiltruojančios oportunistinės infekcijos, pvz., *Mycobacterium avium* komplekso, arba piktybinių navikų, pvz., limfomos. Pacientams, kuriems yra kaulų čiulpus infiltruojanti infekcija ar piktybinis procesas, kartu su neutropenijai gydyti vartojamu filgrastimu, skirti tinkamą esančios ligos gydymą. Filgrastimo poveikis neutropenijai, atsiradusiai dėl kaulų čiulpus infiltruojančios infekcijos ar piktybinių navikų, nenustatytas.

#### *Specialios atsargumo priemonės sergant pjautuvine anemija*

Pjautuvine anemija sergantiems asmenims filgrastimo vartojimas provokavo ligos krizę, kuri kartais buvo mirtina. Gydytojai pjautuvine anemija sergantiems pacientams filgrastimą turi skirti labai atsargiai, tik gerai įvertinę gydymo naudos ir galimos žalos santykį.

#### *Pagalbinės medžiagos*

Biograstim sudėtyje yra sorbitolio. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

Šio vaisto užpildytame švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas vartojant tą pačią dieną su mielosupresine citotoksine chemoterapija neištirti. Dėl greitai besidalijančių mieloidinių ląstelių jautrumo mielosupresinei citotoksinei chemoterapijai, filgrastimo nerekomenduojama vartoti 24 valandas prieš chemoterapiją ir 24 valandas po jos. Preliminarūs nedidelio pacientų, gydytų filgrastimu ir 5-fluorouracilu, skaičiaus duomenys rodo, kad gali pasunkėti neutropenijos laipsnis.

Galima sąveika su kitais hemopoeziniais augimo faktoriais ir citokiniais, klinikinių tyrimų metu dar netyrinėta.

Litis skatina neutrofilų išsiskyrimą, todėl tikėtina, kad jis gali sustiprinti filgrastimo poveikį. Nors ši sąveika formaliai netirta, nėra duomenų, kad ji būtų žalinga.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie filgrastimo vartojimą nėštumo metu nėra. Literatūroje yra duomenų apie filgrastimo praėjimo pro placentos barjerą atvejus. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Filgrastimo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

##### Žindymas

Nežinoma, ar filgrastimas išsiskiria į motinos pieną. Filgrastimo išsiskyrimas į pieną nebuvo tirtas gyvūnams. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo filgrastimu.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Filgrastimas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai arba veikia nereikšmingai. Jei ligonis jaučia nuovargį, reikia būti atsargiam vairuojant ar valdant mechanizmus.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu Biograstim vartojo 541 vėžiu sergantys pacientai ir 188 sveiki savanoriai. Šių klinikinių tyrimų metu nustatytas Biograstim saugumo profilis buvo toks pat kaip ir nurodytas kitų šiuose tyrimuose vartotų palyginamųjų preparatų.

Kapiliarų pralaidumo sindromas gali būti pavojingas gyvybei, jeigu gydymas yra atidedamas, tačiau buvo nustatytas nedažnai (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ) vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo skiriama chemoterapija ir sveikiems donorams, kuriems mobilizuojamos periferinio kraujo kamieninės ląstelės po G-CSF vartojimo, žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

Buvo stebėtos šios nepageidaujamos reakcijos ir jų dažniai gydant filgrastimu, remiantis publikuota informacija:

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Labai dažni:	$\geq 1/10$
Dažni:	nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$
Nedažni:	nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$
Reti:	nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$
Labai reti:	$< 1/10\ 000$

Dažnis nežinomas: negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

### Vėžiu sergantiems pacientams

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai stebėtas nepageidaujamas poveikis, kurį galima susieti su rekomenduojamomis dozėmis vartojamu filgrastimu, buvo silpnas arba vidutinio stiprumo (10 % pacientų) bei stiprus (3 %) raumenų ir kaulų skausmas. Šis skausmas paprastai numalšinamas įprastais analgetikais. Rečiau pasitaiko šlapinimosi sutrikimų (daugiausiai nesunki arba vidutinio sunkumo dizurija).

Randomizuotų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu filgrastimas nepadidino nepageidaujamų poveikių, susijusių su citotoksine chemoterapija, dažnio. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vienodai dažnai pacientams, gydytiems filgrastimu ir chemoterapija, bei placebo ir chemoterapija, buvo pykinimas ir vėmimas, nuplikimas, viduriavimas, nuovargis, anoreksija, mukozitas, galvos skausmas, kosulys, odos bėrimas, krūtinės skausmas, bendras silpnumas, gerklės skausmas, vidurių užkietėjimas ir neapibrėžtas skausmas.

Gydant rekomenduojamomis filgrastimo dozėmis, nuo dozės priklausomi ir paprastai nedideli arba vidutiniai laktatdehidrogenazės (LDH), šarminės fosfatazės, šlapimo rūgšties ir gama-glutamiltransferazės (GGT) kiekio padidėjimo kraujyje atvejai buvo atitinkamai 50%, 35%, 25% ir 10% pacientų.

Retkarčiais trumpam gali sumažėti kraujospūdis (jo gydyti nereikia).

G-KSF vartojusiems pacientams po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos registruota TpŠL ir mirties atvejų (žr 5.1 skyrių).

Kraujagyslių sutrikimai, įskaitant venų okliuzinę ligą, ir skysčių tūrio pokyčiai retkarčiais pasitaikė pacientams, kuriems taikyta didelių dozių chemoterapija ir po jos autologinė kaulų čiulpų transplantacija. Priežastinis ryšys su filgrastimo vartojimu nenustatytas.

Filgrastimu gydytiems pacientams labai retai buvo stebėta odos vaskulito atvejų. Filgrastimu gydomų pacientų vaskulito mechanizmas nežinomas.

Retkarčiais stebėta Sweet'o sindromo (ūminės febrilinės dermatozės) atvejų. Kadangi nemažas procentas šių pacientų sirgo leukoze, liga, susijusia su Sweet'o sindromu, priežastinis ryšys su filgrastimu nenustatytas.

Atskiriems pacientams paūmėjo reumatoidinis artritas.

Pranešta apie pseudopodagros atvejus vėžiu sergantiems pacientams, gydytiems filgrastimu.

Kai kuriais atvejais stebėtas retas nepageidaujamas poveikis kvėpavimo sistemai, pvz., intersticinė pneumonija, plaučių edema, plaučių infiltratai, sukėlus kvėpavimo nepakankamumą arba suaugusiųjų respiracinio distreso sindromą (SRDS), kuris gali baigtis mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Alerginės reakcijos: gydymo filgrastimu pradžioje ar jį tęsiant registruota alerginių reakcijų, pvz., anafilaksinė reakcija, odos bėrimas, dilgėlinė, angioedema, dusulys ir hipotenzija. Apskritai tokie pranešimai dažniau pasitaikė po vaisto vartojimo į veną. Kai kuriais atvejais simptomai pasikartojė vėl pradėjus vartoti preparato, tai rodytų priežastinį ryšį tarp preparato vartojimo ir reakcijos. Pacientams, kuriems pasireiškė sunkios alerginės reakcijos, filgrastimo vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Registruoti pavieniai pjautuvinės anemijos krizės atvejai šia liga sergantiems asmenims (žr. 4.4 skyrių).

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Labai dažni	Padidėjęs šarminės fosfatazės, LDH, šlapimo rūgšties kiekis

<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni	Galvos skausmas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Reti	Kraujagyslių sutrikimai
	Nedažni	Kapiliarų pralaidumo sindromas*
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažni	Kosulys, gerklės skausmas
	Labai reti	Plaučių infiltratai
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Labai dažni	Pykinimas/vėmimas
	Dažni	Vidurių užkietėjimas, anoreksija, viduriavimas, mukozitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Labai dažni	GGT kiekio padidėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažni	Alopecija, odos bėrimas
	Labai reti	Sweet'o sindromas, odos vaskulitas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Labai dažni	Krūtinės skausmas, kaulų ir raumenų skausmas
	Labai reti	Paūmėjęs reumatoidinis artritas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Labai reti	Šlapimo sutrikimai
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni	Nuovargis, bendras silpnumas
	Nedažni	Neapibrėžtas skausmas
	Labai reti	Alerginė reakcija
*Žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.		

Sveikiems donorams, kuriems mobilizuojamos periferinio kraujo kamieninės ląstelės

Dažniausias šalutinis poveikis buvo silpnas ar vidutinio stiprumo kaulų ir raumenų skausmas. 41 % donorų buvo leukocitozė (leukocitų  $> 50 \times 10^9/l$ ), o 35 % donorų po filgrastimo ir leukaferozės buvo laikina trombocitopenija (trombocitų  $< 100 \times 10^9/l$ ).

Sveikiems donorams, gavusiems filgrastimo stebėta laikinai nedaug padidėjusi šarminės fosfatazės, LDH, SGOT (serumo glutamino oksaloacetinė transaminazė) ir šlapimo rūgšties koncentracija, bet šie pokyčiai klinikinių pasekmių nesukėlė.

Labai retai paūmėjo artrito simptomai.

Labai retai buvo sunkių alerginių reakcijų simptomų.

Galvos skausmai, kuriuos, manoma, sukėlė filgrastimas, stebėti PKKL donorų tyrimų metu.

Sveikiems donorams (ir pacientams) po granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių (G-KSF) vartojimo nustatyta dažnų, bet paprastai besimptomų, splenomegalijos atvejų ir labai retų blužnies plyšimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Po to, kai vaistinis preparatas pateko į rinką, labai retai registruoti plaučių nepageidaujami reiškiniai (atsikosėjimas krauju, kraujavimas iš plaučių, plaučių infiltratai, dusulys ir hipoksija) sveikiems donorams (žr. 4.4 skyrių).

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Labai dažni	Leukocitozė, trombocitopenija
	Nedažni	Blužnies sutrikimai
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažni	Padidėjęs šarminės fosfatazės, LDH kiekis
	Nedažni	SGOT kiekio padidėjimas, hiperurikemija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Labai dažni	Galvos skausmas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni	Kapiliarų pralaidumo sindromas*
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Labai dažni	Kaulų ir raumenų skausmas
	Nedažni	Paūmėjęs reumatoidinis artritas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni	Sunki alerginė reakcija
*Žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.		

### Pacientams, sergantiems SLN

SLN sergantiems pacientams stebėta su filgrastimo vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų, kurių dažnis ilgainiui mažėjo.

Dažniausias su filgrastimo vartojimu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo kaulų skausmas ir bendras raumenų ir kaulų skausmas.

Kitos stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo blužnies padidėjimas, kuris retai gali progresuoti, ir trombocitopenija. Pradėjus gydyti filgrastimu, paprastai mažiau negu 10 % pacientų netrukus prasideda galvos skausmas ir viduriavimas. Taip pat stebėta anemija ir kraujavimas iš nosies.

Pastebėtas laikinas ir klinikinių simptomų nesukeliantis šlapimo rūgšties, laktatdehidrogenazės ir šarminės fosfatazės kiekio kraujyje padidėjimas. Taip pat gali būti laikinas vidutinio laipsnio gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas (pavalgius).

Mažiau kaip 2 % sunkia lėtine neutropenija sergančių ligonių, gydytų filgrastimu, pasitaikė toks šalutinis poveikis: reakcija injekcijos vietoje, galvos skausmas, hepatomegalija, artralgija, alopecija, osteoporozė ir bėrimas.

2 % ligonių, sergančių sunkia lėtine neutropenija ir ilgai gydytų šiuo vaistu, prasidėjo odos vaskulitas. Labai retai pasireiškė proteinurija ir (arba) hematurija.

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Labai dažni	Anemija, splenomegalija
	Dažni	Trombocitopenija
	Nedažni	Blūžnies sutrikimai
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Labai dažni	Sumažėjęs gliukozės kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės, LDH kiekis, hiperurikemija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni	Galvos skausmas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai dažni	Kraujavimas iš nosies
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni	Viduriavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažni	Hepatomegalija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažni	Alopecija, odos vaskulitas, skausmas injekcijos vietoje, bėrimas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Labai dažni	Kaulų ir raumenų skausmas
	Dažni	Osteoporozė
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Nedažni	Hematurija, proteinurija

#### ŽIV infekuotiems pacientams

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad vienintelis nepageidaujamas poveikis, kurį nuolat buvo galima sieti su filgrastimo skyrimu, buvo kaulų ir raumenų skausmai, dažniausiai nestiprus ar vidutinis kaulų skausmas ir mialgija. Šių poveikių dažnumas buvo panašus į jų dažnumą vėžiu sergantiems ligoniams.

Pranešimuose teigiama, kad paskyrus filgrastimą blūžnis padidėja mažiau kaip 3 % ligonių. Visais atvejais šis padidėjimas, tiriant fiziniais tyrimo būdais, buvo nedidelis ar vidutinis, o jo klinikinė eiga buvo gera; nė vienam ligoniui nebuvo diagnozuotas hipersplenizmas ir nė vienam nebuvo atlikta splenektomija. Kadangi blūžnis dažnai padidėja ligoniams su ŽIV infekcija ir daugumai AIDS ligonių nustatomas vienokio ar kitokio laipsnio blūžnies padidėjimas, šio reiškinio ryšys su gydymu filgrastimu yra neaiškus.

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažni	Blūžnies sutrikimai
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Labai dažni	Kaulų ir raumenų skausmas

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Poregistracinio laikotarpio metu buvo pranešta apie kapiliarų pralaidumo sindromo atvejus vartojant G-CSF. Šis sindromas daugiausiai pasireiškė pacientams sergantiems progresavusia vėžio forma, sepsiu, vartojantiems kompleksinės chemoterapijos vaistus arba kuriems skiriama aferezė (žr. 4.4 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Perdozavimo atvejų nepastebėta.

Nutraukus gydymą filgrastimu, per vieną – dvi dienas cirkuliuojančių neutrofilų skaičius sumažėja 50 %, o per 1-7 dienas vėl tampa normalus.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, kolonijas stimuliuojantys faktoriai, ATC kodas – L03AA02

Biograstim yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius yra glikoproteinas, reguliuojantis neutrofilų gamybą ir subrendusių neutrofilų išsiskyrimą iš kaulų čiulpų. Biograstim, kuriame yra rekombinantinio metionilinto žmogaus G-KSF (filgrastimo), per 24 valandas ypač padidina neutrofilų skaičių ir nežymiai padidina monocitų skaičių. Kai kuriems ligoniams, sergantiems SLN, filgrastimas gali nežymiai padidinti kraujyje cirkuliuojančių eozinofilų ir bazofilų skaičių, lyginant su pradiniu; kai kuriems šių ligonių eozinofilija arba bazofilija galėjo būti jau prieš gydymą. Neutrofilų skaičiaus padidėjimas priklauso nuo rekomenduojamos dozės. Dėl filgrastimo žmogaus organizme atsiradę nauji neutrofilai pasižymi normaliu arba sustiprėjusiu chemotaksiniu ir fagocitiniu aktyvumu. Užbaigus gydymo filgrastimu kursą, po 1-2 dienų neutrofilų skaičius periferiniame kraujyje sumažėja 50 % ir tampa normalus per 1-7 dienas.

Filgrastimo vartojimas pacientams po citotoksinės chemoterapijos žymiai sumažina neutropenijos ir febrilinės neutropenijos dažnį, sunkumą ir trukmę. Gydymas filgrastimu gerokai sumažina febrilinės neutropenijos, antibiotikų vartojimo ir hospitalizacijos trukmę po indukcinės chemoterapijos, gydant ūminę mielogeninę leukemiją bei po mieloabliacinės terapijos ir kaulų čiulpų transplantacijos. Karščiavimo ir patvirtintų infekcijų dažnis nesumažėjo nė vienoje iš šių situacijų. Karščiavimo trukmė nesumažėjo pacientams, kuriems buvo taikomas mieloabliacinis gydymas ir kaulų čiulpų transplantacija.

Vartojant filgrastimą arba vieną, arba po chemoterapinio gydymo, hematopoetinės kamieninės ląstelės mobilizuojamos į periferinę kraujotaką. Šios autologinės periferinio kraujo kamieninės ląstelės (PKKL) gali būti surenkamos ir sušvirksčiamos po gydymo didelėmis citotoksinių vaistų dozėmis arba vietoj kaulų čiulpų transplantacijos, arba papildomai kartu su kaulų čiulpų transplantacija. PKKL skatina hemopoezės atsistatymą, sumažina hemoraginių komplikacijų riziką bei trombocitų transfuzijos poreikį.

Mobilizuotų filgrastimu alogeninių periferinio kraujo kamieninių ląstelių recipientams hematologiniai rodikliai atsistato žymiai greičiau, ir žymiai greičiau, lyginant su alogene kaulų čiulpų transplantacija, pasiekiamas normalus trombocitų skaičius, kurio nebereikia palaikyti.

Vieno retrospektyvinio Europos tyrimo, kurio metu buvo vertinamas G-KSF vartojimas ūmine leukemija sergantiems pacientams po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos, duomenys parodė padidėjusią TpŠL riziką, padidėjusį su gydymu susijusį mirtingumą (GSM) ir padidėjusį mirtingumą, kai buvo vartojama G-KSF. Atskiro retrospektyvinio tarptautinio tyrimo, kuriame dalyvavo ūmine ir lėtine mieloidine leukemija sergantys pacientai, metu nestebėta jokio poveikio TpŠL rizikai, GSM ar mirtingumui. Alogeninės transplantacijos tyrimų meta-analizė, kurioje buvo nagrinėti devynių perspektyvinių randomizuotų, 8 retrospektyvinių tyrimų ir 1 tyrimo „atvejis-kontrolė“ rezultatai, nenustatė poveikio ūminės ar lėtinės TpŠL ar ankstyvojo, su gydymu susijusio mirtingumo rizikai.



<b>IpšŁ ir GSM reliatyvi rizika (95 % PI) po kaulų čiulų transplantacijos gavusiems gydymą G-KSF</b>					
Publikacija	Tyrimo periodas	N	Ūminė II-IV laipsnio IpšŁ	Lėtinė IpšŁ	GSM
Meta-analizė (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europos retrospektyvinis tyrimas (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Tarptautinis retrospektyvinis tyrimas (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup>Analizėje nagrinėjami per šį periodą atliktų kaulų čiulų transplantacijų tyrimai; kai kuriuose tyrimuose vartotas GM-KSF (granulocitų–makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius).  
<sup>b</sup>Analizėje tiriami pacientai, kuriems buvo atlikta kaulų čiulų transplantacija per šį periodą

Filgrastimo vartojimas sveikų donorų periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacijai prieš alogeninę periferinio kraujo kamieninių ląstelių transplantaciją atlikus dvi leukaferazes, iš daugumos donorų galima surinkti po  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ląstelių/kg recipiento masės. Sveikiems donorams paskiriama 10  $\mu$ g/kg/per parą 4 – 5 dienas kasdien po oda.

Vartojant filgrastimą ligoniams, tiek vaikams, tiek suaugusiems, sergantiems sunkia lėtine neutropenija (sunki įgimta, ciklinė ar idiopatinė neutropenija), nuolat padidėja absoliutūs neutrofilų skaičiai periferiniame kraujyje, ir sumažėja infekcijų bei su jomis susijusių simptomų.

Skiriant filgrastimą ligoniams su ŽIV infekcija, palaikomi normalūs neutrofilų skaičiai, ir galima pagal planą skirti antivirusinį ir/arba mielosupresinį gydymą. Nėra duomenų, kad ligoniams su ŽIV infekcija skiriant filgrastimą padidėtų ŽIV replikacija.

Kaip ir kiti hemopoetiniai faktoriai, G-KSF *in vitro* pasižymi skatinančiomis žmogaus endotelio ląstelių proliferaciją savybėmis.

Biograstim veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas atsitiktinės atrankos, kontroliuojamuose III fazės tyrimuose sergant krūties vėžiu, plaučių vėžiu ir ne Hodžkino limfoma. Nebuvo jokio ryškaus skirtumo tarp Biograstim ir palyginamojo preparato, vertinant sunkios neutropenijos trukmę ir febrilinės neutropenijos dažnį.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Atsitiktinių imčių, viengubai akli, vienos dozės, kryžminiai tyrimai, kuriuose dalyvavo 196 savanoriai, parodė, kad Biograstim farmakokinetinis profilis buvo toks pat kaip ir referencinio vaisto, jį skiriant po oda ir į veną.

Įrodyta, kad filgrastimo klirensas, sušvirkštus tiek į veną, tiek į poodį, vyksta pagal pirmos eilės farmakokinetiką. Filgrastimo pusinės eliminacijos iš serumo periodas yra apie 3,5 valandos, esant klirensu greičiui apie 0,6 ml/min/kg. Nuolat iki 28 dienų lašinant į veną filgrastimą ligoniams po autologinės kaulų čiulų transplantacijos, vaistas nesikaupė organizme, o pusinės eliminacijos periodai buvo panašūs. Sušvirkštus filgrastimo į veną arba į poodį, stebima teigiama linijinė koreliacija tarp vaisto dozės ir filgrastimo koncentracijos kraujo serume. Sušvirkštus į poodį rekomenduojamą dozę, koncentracija serume buvo didesnė kaip 10 ng/ml 8-16 valandų. Pasiskirstymo kraujyje tūris yra maždaug 150 ml/kg.

Vėžiu sergantiems pacientams farmakokinetinis Biograstim ir palyginamojo preparato profilis buvo panašūs po vienkartinės ir kartotinos dozės, skiriant po oda.

## 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir vietinio toleravimo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo lauktus farmakologinius poveikius, įskaitant leukocitų kiekio padidėjimą, mieloidinę hiperplaziją kaulų čiulpuose, ekstramedulinę hemopoezę ir blužnies padidėjimą.

Nebuvo stebėta jokie poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ar žiurkių gestacijai. Tyrimuose nebuvo stebėta jokio teratogeninio filgrastimo poveikio žiurkėms ir triušiams. Triušiams buvo stebėtas padidėjęs vaisiaus netekimo dažnis, tačiau apsigimimų stebėta nebuvo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Acto rūgštis, ledinė  
Natrio hidroksidas  
Sorbitolis (E420)  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Biograstim negali būti skiedžiamas natrio chlorido tirpalu.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Praskiestas filgrastimas gali absorbuotis ant stiklinių arba plastikinių paviršių, išskyrus praskiedus, kaip nurodyta 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

30 mėnesių.

Po praskiedimo: praskiesto infuzinio tirpalo cheminės ir fizikinės savybės išlieka stabilios 24 valandas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje. Dėl galimo užterštumo mikrobais, tirpalą reikia suvartoti iškart. Jei nesunaudojamas iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš naudojimą atsakingas vartotojas, tokiu atveju saugojimo laikas negali būti ilgesnis nei 24 valandos esant 2 °C-8 °C temperatūrai, nebent praskiedimas buvo atliekamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

I tipo stikliniai užpildyti švirkštai su uždėta nerūdijančio plieno adata su ar be saugos prietaiso apsaugančio nuo sužeidimo adata ir pakartotinio naudojimo.

Pakuotėje yra 1, 5 arba 10 užpildytų švirkštų su 0,8 ml tirpalo ar sudėtinė pakuotė, kurioje yra 10 (2 pakuotės po 5) užpildytų švirkštų su 0,8 ml tirpalo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Prireikus Biograstim galima praskiesti 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu.

Nerekomenduojama skiesti iki mažesnės nei 0,2 MTV (2 µg)/ml galutinės koncentracijos.

Prieš vartojimą tirpalą reikia apžiūrėti. Gali būti naudojami tik skaidrūs be kietų dalelių tirpalai.

Jeigu filgrastim skiedžiamas iki koncentracijos, mažesnės už 1,5 MTV (15 µg)/ml, reikia pridėti tiek žmogaus serumo albumino, kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml.

Pavyzdžiui: galutiniam 20 ml tūrio injekcijų tirpalui, kai bendra filgrastimo dozė mažesnė už 30 MTV (300 µg), reikia pridėti 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) žmogaus albumino tirpalo.

Praskiedus 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu, Biograstim galima laikyti stikliniuose ir plastmasiniuose induose, įskaitant tuos, kurie pagaminti iš PVC, poliolefino (polipropileno ir polietileno kopolimero) ir polipropileno.

Biograstim nėra konservantų. Dėl galimo mikrobiologinio užterštumo, Biograstim tiekiamas užpildytuose vienkartinuose švirkštuose.

Atsitiktinai paveikus preparatą šaldančioms temperatūroms, Biograstim stabilumas nepaveikiamas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

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. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2008 m. rugsėjo mėn. 15 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2013 m. liepos mėn. 25 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## II PRIEDAS

- A. **BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. **KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,  
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

SICOR Biotech UAB  
Molėtų pl. 5  
LT-08409 Vilnius  
Lietuva

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Merckle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
DE-89079 Ulm  
Vokietija

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO  
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

**A. ŽENKLINIMAS**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Biograstim 30 MTV/0,5ml injekcinis / infuzinis tirpalas

Filgrastimas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 30 milijonų tarptautinių vienetų (MTV) (300 mikrogramų) filgrastimo 0,5 ml injekcinio tirpalo (60 MTV/ml, 600 mikrogramų/ml).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio hidroksidas, acto rūgštis, ledinė, sorbitolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis / infuzinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas po 0,5 ml

5 užpildyti švirkštai po 0,5 ml

5 užpildyti švirkštai su saugos prietaisu po 0,5 ml

10 užpildytų švirkštų po 0,5 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną ir po oda.

Vienkartiniam naudojimui.

Vartokite taip:

Vieta paskirtai dozei

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Praskiedus suvartoti per 24 valandas

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/450/001 1 užpildytas švirkštas  
EU/1/08/450/002 5 užpildyti švirkštai  
EU/1/08/450/004 10 užpildytų švirkštų  
EU/1/08/450/009 5 užpildyti švirkštai su saugos prietaisu

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Biograstim 30 MTV/0,5ml

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Biograstim 48 MTV/0,8ml injekcinis / infuzinis tirpalas

Filgrastimas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 48 milijonai tarptautinių vienetų (MTV) (480 mikrogramų) filgrastimo 0,8 ml injekcinio tirpalo (60 MTV/ml, 600 mikrogramų/ml).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio hidroksidas, acto rūgštis, ledinė, sorbitolis, polisorbatai 80, injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis / infuzinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas po 0,8 ml

5 užpildyti švirkštai po 0,8 ml

5 užpildyti švirkštai su saugos prietaisu po 0,8 ml

10 užpildytų švirkštų po 0,8 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną ir po oda.

Vienkartiniam naudojimui.

Vartokite taip:

Vieta paskirtai dozei

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Praskiedus suvartoti per 24 valandas

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/450/005 1 užpildytas švirkštas  
EU/1/08/450/006 5 užpildyti švirkštai  
EU/1/08/450/008 10 užpildytų švirkštų  
EU/1/08/450/010 5 užpildyti švirkštai su saugos prietaisu

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Biograstim 48 MTV/0,8 ml

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Prikljuojamas išorinės sudėtinės pakuotės ženklėjimas su įspėjimų langeliu**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Biograstim 30 MTV/0,5ml injekcinis / infuzinis tirpalas

Filgrastimas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirksšte yra 30 milijonų tarptautinių vienetų (MTV) (300 mikrogramų) filgrastimo 0,5 ml injekcinio tirpalo (60 MTV/ml, 600 mikrogramų/ml).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio hidroksidas, acto rūgštis, ledinė, sorbitolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis / infuzinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 10 (2 pakuotės po 5) užpildytų švirksštų po 0,5 ml

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną ir po oda.

Vienkartiniam naudojimui.

Vartokite taip:

Vieta paskirtai dozei

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Praskiedus suvartoti per 24 valandas

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/450/003 2x5 užpildyti švirkštai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Biograstim 30 MTV/0,5ml

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Prikljuojamas išorinės sudėtinės pakuotės ženklėjimas su įspėjimų langeliu**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Biograstim 48 MTV/0,8 ml injekcinis / infuzinis tirpalas

Filgrastimas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 48 milijonai tarptautinių vienetų (MTV) (480 mikrogramų) filgrastimo 0,8 ml injekcinio tirpalo (60 MTV/ml, 600 mikrogramų/ml).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio hidroksidas, acto rūgštis, ledinė, sorbitolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis / infuzinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 10 (2 pakuotės po 5) užpildytų švirkštų po 0,8 ml

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną ir po oda.

Vienkartiniam naudojimui.

Vartokite taip:

Vieta paskirtai dozei

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Praskiedus suvartoti per 24 valandas

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/450/007 2x5 užpildyti švirkštai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Biograstim 48 MTV/0,8 ml

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Sudėtinė pakuotė be įspėjimų langelio

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biograstim 30 MTV/0,5ml injekcinis / infuzinis tirpalas

Filgrastimas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte yra 30 milijonų tarptautinių vienetų (MTV) (300 mikrogramų) filgrastimo 0,5 ml injekcinio tirpalo (60 MTV/ml, 600 mikrogramų/ml).

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio hidroksidas, acto rūgštis, ledinė, sorbitolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis / infuzinis tirpalas

5 užpildyti švirkštai po 0,5 ml. Atskiros sudėtinės pakuotės dalys atskirai neparduodamos.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną ir po oda.

Vienkartiniam naudojimui.

Vartokite taip:

Vieta paskirtai dozei

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki



Praskiedus suvartoti per 24 valandas

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/450/003 2x5 užpildyti švirkštai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Biograstim 30 MTV/0,5ml

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**Sudėtinė pakuotė be įspėjimų langelio**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Biograstim 48 MTV/0.8ml injekcinis / infuzinis tirpalas

Filgrastimas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 48 milijonai tarptautinių vienetų (MTV) (480 mikrogramų) filgrastimo 0,8 ml injekcinio tirpalo (60 MTV/ml, 600 mikrogramų/ml).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio hidroksidas, acto rūgštis, ledinė, sorbitolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis / infuzinis tirpalas

5 užpildyti švirkštai po 0,8 ml. Atskiros sudėtinės pakuotės dalys atskirai neparduodamos.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną ir po oda.

Vienkartiniam naudojimui.

Vartokite taip:

Vieta paskirtai dozei

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Praskiedus suvartoti per 24 valandas

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/450/007 2x5 užpildyti švirkštai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Biograstim 48 MTV/0,8ml

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

Užpildytas švirkštas

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Biograstim 30 MTV/0,5ml injekcinis / infuzinis tirpalas

Filgrastimas

s.c.

i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,5 ml

**6. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

Užpildytas švirkštas

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Biograstim 48 MTV/0,8 ml injekcinis / infuzinis tirpalas

Filgrastimas

s.c.

i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,8 ml

**6. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

Nebereģistruotas vaistinis preparatas

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Biograstim 30 MTV/0.5 ml injekcinis / infuzinis tirpalas Biograstim 48 MTV/0.8 ml injekcinis / infuzinis tirpalas

#### Filgrastimas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Biograstim ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Biograstim
3. Kaip vartoti Biograstim
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Biograstim
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Informacija, kaip vaistą vartoti pačiam
8. Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

#### 1. Kas yra Biograstim ir kam jis vartojamas

##### Kas yra Biograstim

Biograstim sudėtyje yra veikliosios medžiagos filgrastimo. Filgrastimas yra baltymas, kuris biotechnologiniu būdu gaminamas bakterijose, vadinamose *Escherichia coli*. Jis priklauso baltymų grupei, vadinamai citokinais ir yra labai panašus į natūralų baltymą (granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF)), kurį gamina Jūsų organizmas. Filgrastimas skatina kaulų čiulpus (audinys, kuriame gaminamos kraujo ląstelės) kraujo ląstelių pagaminti daugiau, ypač tam tikrų tipų baltųjų kraujo ląstelių. Baltosios ląstelės yra svarbios, nes jos padeda kovoti su infekcija.

##### Nuo ko vartojamas Biograstim

Jūsų gydytojas išrašė Jums šį vaistą, kad padėtų Jūsų kūnui gaminti daugiau baltųjų kraujo kūnelių. Gydytojas paaiškins, kodėl Jums skiria Biograstim. Biograstim yra naudingas esant šioms būklėms:

- chemoterapija;
- kaulų čiulpų transplantacija;
- sunki lėtinė neutropenija (sumažėjęs leukocitų skaičius);
- užsikrėtusių ŽIV pacientų neutropenija;
- periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija (kraujo kamieninių ląstelių donorams).

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Biograstim

##### Biograstim vartoti negalima

- jeigu yra alergija filgrastimui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Biograstim

- jeigu pradėsite kosėti, karščiuoti ar pasunkėja kvėpavimas. Tai gali būti plaučių pažeidimo požymis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“)
- jei sergate pjautuvine anemija (paveldėta liga, kuriai būdingi pjautuvo formos raudonieji kraujo kūneliai)
- jei pasireiškia kairės viršutinės pilvo dalies skausmas arba skausmas petyje. Tai gali būti blužnies pažeidimo požymis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“)
- jei Jums nustatyti specifiniai kraujo sutrikimai (pvz., Kostmano sindromas, mielodisplazinis sindromas, įvairių tipų leukemija)
- jei sergate osteoporoze. Gydytojas gali reguliariai tikrinti Jūsų kaulų tankį
- jei sergate kita liga, ypač jei manote, kad Jums yra infekcija

Jei Jums atliekama kaulų vizualizacija, pasakykite gydytojui ar slaugytojai, kad vartojate Biograstim.

Gydymo Biograstim metu Jums bus atliekami nuolatiniai kraujo tyrimai siekiant suskaičiuoti neutrofilus ir kitas baltąsias kraujo ląsteles. Pagal šiuos tyrimus Jūsų gydytojas spręs, kaip sekasi gydyti ir ar reikia gydymą tęsti.

### **Kiti vaistai ir Biograstim**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite Biograstim 24 valandas prieš ir 24 valandas po chemoterapijos.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Biograstim nebuvo tirtas nėščioms moterims. Todėl gydytojas gali nuspręsti, kad Jums šio vaisto vartoti negalima.

Nežinoma, ar filgrastimas išsiskiria į motinos pieną. Dėl to Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad šio vaisto vartoti negalite, jei žindote kūdikį.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei jaučiate nuovargį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Biograstim sudėtyje yra sorbitolio ir natrio**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto užpildytame švirškėte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Biograstim**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Rekomenduojama dozė yra...**

Reikalinga Biograstim dozė priklausys nuo būklės, dėl kurios vartojate Biograstim ir nuo jūsų kūno svorio. Gydytojas patars kada vėl nutraukti Biograstim vartojimą. Yra įprasta, kad Biograstim skiriamas keliais gydymo kursais.

### **Biograstim ir chemoterapija**

Įprastinė dozė yra 0,5 milijono tarptautinių vienetų (MTV) kilogramui kūno masės kiekvieną parą. Pavyzdžiui, jei sveriate 60 kg, paros dozė Jums bus 30 milijonų tarptautinių vienetų (MTV). Paprastai pirmoji Biograstim dozė Jums bus skirta ne mažiau kaip 24 valandas po chemoterapijos. Gydymas paprastai trunka apie 14 dienų. Tačiau sergant kai kuriomis ligomis, gali tekti gydytis ilgiau, maždaug iki vieno mėnesio.



### Biograstim ir kaulų čiulpu transplantacija

Įprastinė pradinė dozė yra 1 milijonas tarptautinių vienetų (MTV) kilogramui kūno masės kiekvieną parą. Pavyzdžiui, jei sveriate 60 kg, paros dozė Jums bus 60 milijonų tarptautinių vienetų (MTV). Paprastai pirmąją Biograstim dozę Jums paskirs mažiausiai po 24 valandų po chemoterapijos, bet per 24 valandas po kaulų čiulpu transfuzijos. Po to gydytojas tikrins Jūsų kraują kiekvieną dieną, kad galėtų spręsti apie gydymo efektyvumą ir apie tinkamiausią Jums vaisto dozę. Baltųjų kraujo kūnelių kiekiui pasiekus tam tikrą lygį, gydymas bus nutrauktas.

### Biograstim ir sunki lėtinė neutropenija

Įprastinė pradinė dozė yra nuo 0,5 milijono iki 1,2 milijono tarptautinių vienetų (MTV) kilogramui kūno masės kiekvieną parą, galima iškart skirti visą dozę ar ją padalinti. Po to gydytojas patikrins Jūsų kraują, kad galėtų spręsti apie gydymo efektyvumą ir nustatytų Jums tinkamiausią dozę. Dėl neutropenijos Biograstim reikia vartoti ilgai.

### Biograstim ir neutropenija ligoniams sergantiems ŽIV infekcija

Įprastinė pradinė dozė yra 0,1 - 0,4 milijono tarptautinių vienetų (MTV) kilogramui kūno masės kiekvieną parą. Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų kraują, kad galėtų įvertinti gydymo efektyvumą. Kai baltųjų kraujo ląstelių kiekis normalizuosis, gal vaistą bus galima skirti rečiau nei kartą per parą. Gydytojas ir toliau reguliariai tikrins Jūsų kraują ir rekomenduos tinkamiausią dozę. Biograstim gali tekti vartoti ilgai tam, kad baltųjų kraujo ląstelių kiekis išliktų normalus.

### Biograstim ir periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija

Jei esate kamieninių ląstelių donoras pačiam sau, įprastinė dozė yra nuo 0,5 milijono iki 1 milijono tarptautinių vienetų kilogramui kūno masės kiekvieną parą. Biograstim reikės vartoti iki 2 savaitių ir pavieniais atvejais ilgiau. Gydytojas reguliariai tirs kraują, kad nustatytų tinkamiausią laiką kamieninių ląstelių paėmimui.

Jeigu esate kamieninių ląstelių donoras kitam asmeniui, įprastinė dozė yra 1 milijonas tarptautinių vienetų (MTV) kilogramui kūno masės kiekvieną parą. Biograstim reikės vartoti nuo 4 iki 5 dienų.

### **Vartojimo metodas**

Šis vaistas vartojamas injekcijomis, jį galima vartoti infuzija į veną (i.v.) (lašeline) arba poodine injekcija (s.c.) (švirkšti į audinį, esantį iškart po oda). Jeigu šį vaistą vartojate į poodį, gydytojas gali pasiūlyti pačiam išmokti, kaip atlikti injekciją. To išmokyti gali gydytojas ar slaugytoja. Kol neišmokote, nbandykite patys susišvirkšti vaisto. Šio pakuotės lapelio pabaigoje pateikta dalis informacijos, kurios Jums reikės, bet tam, kad ligos gydymas būtų teisingas, reikia glaudžiai ir nuolat bendradarbiauti su gydytoju.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Biograstim dozę?**

Jei pavartojote per daug Biograstim, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

### **Pamiršus pavartoti Biograstim**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą injekciją.

### **Nustojus vartoti Biograstim**

Prieš nutraukdami Biograstim vartojimą, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Svarbus šalutinis poveikis**

- Yra gauta pranešimų apie alerginio tipo reakcijas, pvz., odos bėrimą, iškilusias, niežtinčias odos sritis, ir sunkias alerginio tipo reakcijas su silpnumu, kraujospūdžio sumažėjimu, ap sunkintu kvėpavimu ir veido tinimu). Jeigu manote, kad Jums prasidėjo tokio tipo reakcija, nutraukite Biograstim injekciją ir nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.
- Pastebėta blužnies padidėjimo ar plyšimų atvejų. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai buvo mirtini. Labai svarbu, kad, pajutę *skausmą viršutinėje kairėje pilvo dalyje arba kairiojo peties skausmą*, iš karto praneštumėte gydytojui, nes tai gali rodyti blužnies pažeidimo pradžią.
- Kosulys, karščiavimas ir ap sunkintas ar skausmingas kvėpavimas gali būti sunkių kvėpavimo sistemos pažeidimo, plaučių uždegimo ar ūminio kvėpavimo distreso sindromo, kuris kartais gali būti letalus, požymiai. Jei pradėjote karščiuoti ar Jums pasireiškė bet kuris iš išvardintų simptomų, svarbu nedelsiant kreiptis į Jus gydantį gydytoją.
- Svarbu, kad kreiptumėtės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė kuris nors iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių arba jų derinys: pabrinkimas ar apimties padidėjimas, kuris gali būti kartu su dažnesniu šlapinimusi, ap sunkintu kvėpavimu, pilvo apimties padidėjimu ir pilnumo jausmu bei bendru nuovargiu. Šie simptomai paprastai vystosi greitai. Šie simptomai gali būti nedažnos (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) būklės, vadinamos „kapiliarų pralaidumo sindromu“, kurios metu atsiranda kraujo nuotėkis iš smulkiųjų kraujagyslių į kūno audinius. Tokiai būklei suvaldyti reikalinga skubi medicininė pagalba.
- Jeigu sergate pjautuvine anemija, būtinai apie tai pasakykite gydytojui prieš pradėdami vartoti Biograstim. Pjautuvine anemija sergantiems pacientams filgrastimo vartojimas provokavo ligos krizę.
- Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) filgrastimo pašalinis poveikis yra kaulų ir raumenų skausmai. Paklauskite gydytojo, koks vaistas Jums gali palengvinti šiuos simptomus.

### **Gali pasireikšti ir šie šalutiniai poveikiai:**

#### Vėžiu sergantys pacientai

*Labai dažni* (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- padidėjęs kai kurių kepenų ar kraujo fermentų kiekis, didelis šlapimo rūgšties kiekis;
- pykinimas, vėmimas;
- krūtinės skausmas.

*Dažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas;
- kosulys, gerklės skausmas;
- vidurių užkietėjimas, apetito netekimas, viduriavimas, mukozitas (virškinimo trakto skausmingas uždegimas ir išopėjimas);
- plaukų slinkimas, bėrimas;
- nuovargis, bendras silpnumas.

*Nedažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- neapibrėžtas skausmas.

*Reti* (gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių):

- kraujagyslių pažeidimas (dėl to gali atsirasti skausmas, paraudimas ir patinimai galūnėse).

*Labai reti* (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių):

- skausmingų, iškilusių, slyvos spalvos židinių susidarymas ant galūnių ir kartais ant veido ir kaklo bei karščiavimas (*Sweet'o* sindromas), kraujagyslių uždegimas, dažnai su odos bėrimu;
- reumatinių ligų paūmėjimas;
- skausmingas ar apsunkintas šlapinimasis.

*Dažnis nežinomas* (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- persodintų kaulų čiulpų atmetimas;
- praeinantis kraujospūdžio sumažėjimas;
- sąnarių skausmas ir tinimas, panašus į podagrą.

#### Normalių kamieninių ląstelių donorai

*Labai dažni* (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl kurio gali padidėti kraujavimo ar kraujosruvų pavojus;
- galvos skausmas.

*Dažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- padidėjęs kai kurių kraujo fermentų kiekis.

*Nedažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- padidėjęs kai kurių kepenų fermentų kiekis, didelis šlapimo rūgšties kiekis;
- reumatinių ligų paūmėjimas.

*Dažnis nežinomas* (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- kosulys, karščiavimas ir dusulys ar atsikosėjimas krauju.

#### Sunkia lėtine neutropenija sergantys pacientai

*Labai dažni* (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio gali išbalti oda ir atsirasti bendras silpnumas ar dusulys;
- sumažėjęs gliukozės kiekis kraujyje; padidėjęs kai kurių kraujo fermentų kiekis, didelis šlapimo rūgšties kiekis;
- kraujavimas iš nosies.

*Dažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl kurio gali padidėti kraujavimo ar kraujosruvų pavojus;
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- kepenų padidėjimas;
- plaukų slinkimas; kraujagyslių uždegimas, dažnai su odos bėrimu; skausmas injekcijos vietoje; bėrimas;
- kalcio kiekio kauliniame audinyje sumažėjimas; sąnarių skausmas.

*Nedažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- kraujas šlapime, baltymas šlapime.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Biograstim

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir ant užpildyto švirkšto po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Pastebėjus drumzlių ar nuosėdų, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Biograstim sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra filgrastimas. Kiekviename injekcinio / infuzinio tirpalo ml yra 60 milijonų tarptautinių vienetų [MTV] (600 mikrogramų) filgrastimo.  
Biograstim 30 MTV/0,5ml: Viename užpildytame švirkšte yra 30 milijonų tarptautinių vienetų (MTV) (300 mikrogramų) filgrastimo 0,5 ml injekcinio tirpalo.  
Biograstim 48 MTV/0,8 ml: Viename užpildytame švirkšte yra 48 milijonai tarptautinių vienetų (MTV) (480 mikrogramų) filgrastimo 0,8 ml injekcinio tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra: natrio hidroksidas, acto rūgštis, ledinė, sorbitolis, polisorbitas 80, injekcinis vanduo.

### Biograstim išvaizda ir kiekis pakuotėje

Biograstim yra injekcinis / infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte su ar be saugos prietaiso. Biograstim yra skaidrus ir bespalvis tirpalas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 arba 0,8 ml tirpalo.

Biograstim tiekiamas pakuotėmis po 1, 5 arba 10 ar sudėtinėse pakuotėse po 10 (2 pakuotės po 5) užpildytų švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Rinkodaros teisės turėtojas

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

### Gamintojas

Merckle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Vokietija

### Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Informacija, kaip vaistą vartoti pačiam

Šiame skyriuje pateikiama informacija, kaip atlikti Biograstim injekciją pačiam. Labai svarbu, kad nebandytumėte susišvirkšti pats, jei Jūsų neapmokė gydytojas arba slaugytoja. Jei turite klausimų dėl injekcijos susišvirkštimo, paprašykite gydytojo ar slaugytojos pagalbos.

Svarbu, kad naudotus švirkštus išmestumėte dūriui atsparioje talpyklėje.

### Kaip pačiam vartoti Biograstim?

Jums reikės susišvirkšti injekciją į audinį, kuris yra iškart po oda. Tai vadinama poodine injekcija. Vaistą reikia švirkšti kasdien tuo pačiu laiku.

### Reikalingos priemonės

Patiems švirkščiantis vaistą, reikės šių priemonių:

- Biograstim užpildyto švirkšto;
- spiritu suvilgyto tampono;
- nepraduriamos talpos (plastikinės talpos, kurią jums duos ligoninėje ar vaistinėje), kurioje galima saugiai laikyti panaudotus švirkštus.

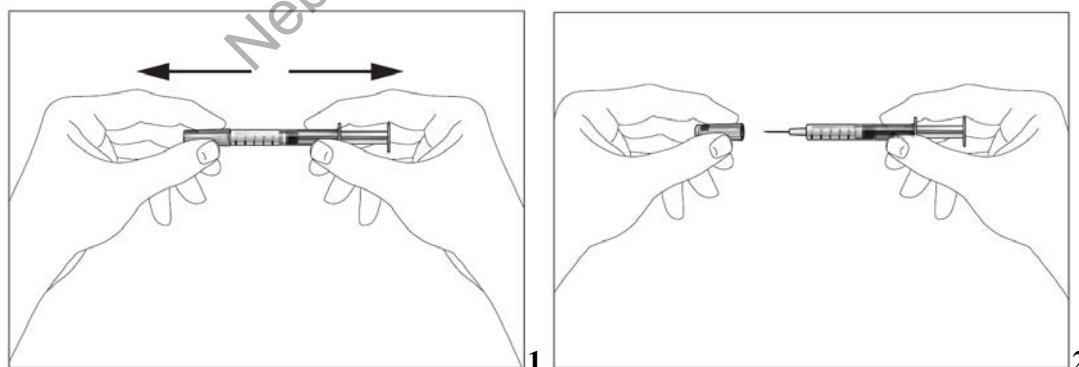
### Ką turiu padaryti prieš švirkšdamas poodinę Biograstim injekciją?

1. Stenkitės vaistą švirkšti maždaug tuo pačiu paros metu.
2. Išimkite Biograstim užpildytą švirkštą iš šaldytuvo.
3. Patikrinkite tinkamumo laiką ant užpildyto švirkšto etiketės (po EXP). Nevartokite, jei praėjo paskutinė nurodyto mėnesio diena.
4. Apžiūrėkite Biograstim išvaizdą. Jis turi būti skaidrus ir bespalvis. Jei yra nuosėdų, jo vartoti negalite.
5. Kad injekcija vyktų sklandžiau, leiskite užpildytam švirkštui pastovėti 30 minučių kambario temperatūroje arba palaikykite užpildytą švirkštą tarp rankų kelias minutes. Biograstim nešildykite jokiais kitais metodais (pavyzdžiui nešildykite mikrobangų krosnelėje arba karštame vandenyje).
6. **Nenuimkite** dangtelio nuo švirkšto kol nesatė pasiruošęs švirkštis.
7. **Nusiplaukite rankas.**
8. Pasirinkite patogią, gerai apšviestą darbo vietą ir viską, ko Jums reikia (Biograstim užpildytą švirkštą, tamponus ir nepraduriamą talpą) pasidėkite prieinamoje vietoje.

### Kaip pasiruošti Biograstim injekcijai?

Prieš švirkščiantis Biograstim, reikia atlikti šiuos veiksmus:

1. Laikykite švirkštą ir atsargiai nuo švirkšto adatos nuimkite dangtelį nesukdami. Tiesiai patraukite, kaip parodyta 1 ir 2 paveikslėliuose. Nelieskite adatos bei nestumkite stūmoklio.

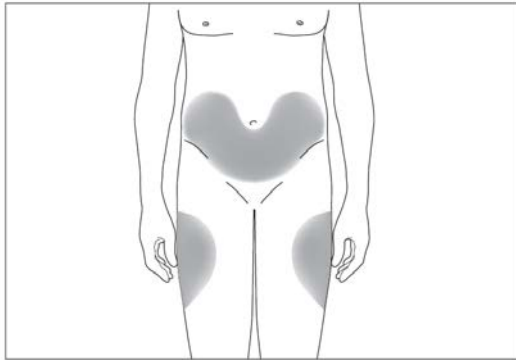


2. Jūs galite pastebėti mažą oro burbuliuką užpildytame švirkšte. Jei yra oro burbuliukas, švelniai pastuksenkite per švirkštą, kol jie pakils iki švirkšto viršaus. Švirkštą laikydami vertikaliai aukštyne, išstumkite oro burbuliuką pastumdami stūmoklį į viršų.
3. Švirkštas turi skalę ant švirkšto korpuso. Pastumkite stūmoklį iki skaičiaus (ml) ant švirkšto, kuris atitinka Biograstim dozę, kurią Jums paskyrė gydytojas.
4. Dar kartą patikrinkite, įsitikindami, kad švirkšte yra tinkama Biograstim dozė.
5. Dabar jau galite vartoti užpildytą švirkštą.

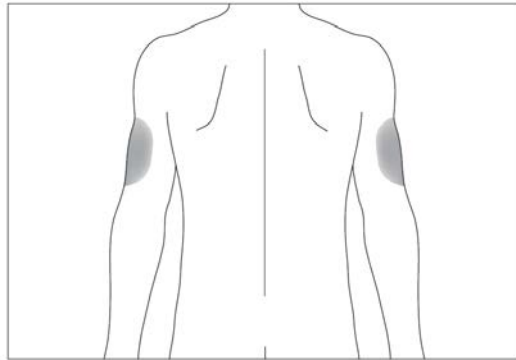
### Kur švirkštis injekciją?

Labiausiai tinkamos vietos injekcijai yra:

- šlaunies viršutinė dalis; ir
- pilvas, išskyrus plotą aplink bambą (žr. 3 pav.).



3



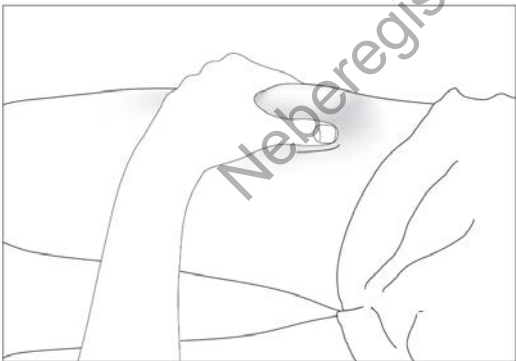
4

Jei kas nors kitas Jums švirkščia vaistą, taip pat galima švirkšti į nugarinę rankų pusę (žr. 4 pav.).

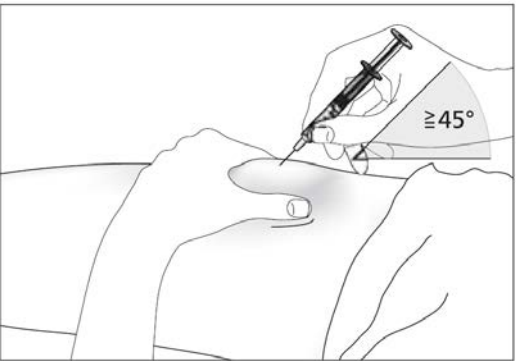
Injekcijos vietą geriausia keisti kas dieną, taip išvengiant sudirginimo rizikos toje vietoje.

### Kaip švirkštis injekciją?

1. Dezinfekuokite odą spiritu suvilgytu tamponu ir nykščiu bei smiliumi, nespausdami, suimkite odos raukšlę (žr. 5 pav.).
2. Įbeskite visą adatą į odą kaip parodė slaugytoja ar gydytojas (žr. 6 pav.).
3. Patraukite stūmoklį, kad įsitikintumėte, jog nepradūrėte kraujagyslės. Jei švirkšte matote kraujo, ištraukite adatą ir įbeskite į kitą vietą.
4. Lėtai ir tolygiai sušvirkškite skystį, visą laiką laikydami suimtą odos raukšlę.
5. Sušvirkškite Jūsų gydytojo paskirtą dozę.
6. Sušvirkštę tirpalą, ištraukite adatą ir paleiskite odą.
7. Vienai injekcijai naudokite tik vieną švirkštą. Nenaudokite Biograstim likučio, pasilikusio švirkšte.



5



6

### Prisiminkite

Jei atsiranda bet kokių problemų, nebijokite paprašyti Jūsų gydytojo arba slaugytojos pagalbos arba patarimo.

### Naudotų švirkštų sunaikinimas

- Nebedėkite gaubtelio ant naudoto švirkšto.
- Panaudotus švirkštus laikyti nepraduriamame inde vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Sunaikinkite pilną indą taip, kaip Jums pataria Jūsų gydytojas, slaugytoja arba vaistininkas.
- Niekada nemeskite panaudotų švirkštų į namie esančią šiukšlių dėžę

## 8. Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Biograstim nėra konservantų. Dėl galimo mikrobiologinio užterštumo, Biograstim tiekiamas užpildytuose vienkartinuose švirkštuose.

Atsitiktinai paveikus preparatą šaldančioms temperatūroms, Biograstim stabilumas nepaveikiamas.

Biograstim negalima skiesti natrio chlorido tirpalu. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su jokiais kitais vaistais, išskyrus nurodytus toliau. Praskiestas filgrastimas gali įsigerti į stiklą ar plastmasę, nebent jis praskiestas kaip nurodyta toliau.

Jei reikia, Biograstim gali būti skiedžiamas 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu. Nerekomenduojama skiesti iki mažesnės nei 0,2 MTV (2 µg)/ml galutinės koncentracijos. Prieš vartojimą tirpalą reikia apžiūrėti. Gali būti naudojami tik skaidrūs be kietų dalelių tirpalai. Jeigu filgrastimas skiedžiamas iki koncentracijos, mažesnės už 1,5 MTV (15 µg)/ml, reikia pridėti tiek žmogaus serumo albumino, kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml.

Pavyzdžiui: galutiniam 20 ml tūrio injekcijų tirpalui, kai bendra filgrastimo dozė mažesnė už 30 MTV (300 µg), reikia pridėti 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) žmogaus albumino tirpalo.

Praskiedus 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu, Biograstim galima laikyti stikliniuose ir įvairiuose plastmasiniuose induose, įskaitant tuos, kurie pagaminti iš PVC, poliolefino (polipropileno ir polietileno kopolimero) ir polipropileno.

Praskiedus: laikant 2-8 °C temperatūroje, praskiestas tirpalas nepraranda savo cheminių ir fizinių savybių 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistą reikėtų suvartoti visą iškart. Jei vaistas suvartojamas ne vienu kartu, tai yra vartotojo atsakomybė laikyti vaistą neilgiau nei 24 valandas 2-8 °C temperatūroje, nebent skiedimas yra atliekamas kontroliuojamoje ir patvirtintoje aseptinėje aplinkoje.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Biograstim 30 MTV/0.5 ml injekcinis / infuzinis tirpalas**

**Biograstim 48 MTV/0.8 ml injekcinis / infuzinis tirpalas**

Filgrastimas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Biograstim ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Biograstim
3. Kaip vartoti Biograstim
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Biograstim
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Informacija, kaip vaistą vartoti pačiam
8. Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

### 1. Kas yra Biograstim ir kam jis vartojamas

#### Kas yra Biograstim

Biograstim sudėtyje yra veikliosios medžiagos filgrastimo. Filgrastimas yra baltymas, kuris biotechnologiniu būdu gaminamas bakterijose, vadinamose *Escherichia coli*. Jis priklauso baltymų grupei, vadinamai citokinais ir yra labai panašus į natūralų baltymą (granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF)), kurį gamina Jūsų organizmas. Filgrastimas skatina kaulų čiulpus (audinys, kuriame gaminamos kraujo ląstelės) kraujo ląstelių pagaminti daugiau, ypač tam tikrų tipų baltųjų kraujo ląstelių. Baltosios ląstelės yra svarbios, nes jos padeda kovoti su infekcija.

#### Nuo ko vartojamas Biograstim

Jūsų gydytojas išrašė Jums šį vaistą, kad padėtų Jūsų kūnui gaminti daugiau baltųjų kraujo kūnelių. Gydytojas paaiškins, kodėl Jums skiria Biograstim. Biograstim yra naudingas esant šioms būklėms:

- chemoterapija;
- kaulų čiulpų transplantacija;
- sunki lėtinė neutropenija (sumažėjęs leukocitų skaičius);
- užsikrėtusių ŽIV pacientų neutropenija;
- periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija (kraujo kamieninių ląstelių donorams).

### 2. Kas žinotina prieš vartojant Biograstim

#### Biograstim vartoti negalima

- jeigu yra alergija filgrastimui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Biograstim



- jeigu pradėsite kosėti, karščiuoti ar pasunkėja kvėpavimas. Tai gali būti plaučių pažeidimo požymis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“)
- jei sergate pjautuvine anemija (paveldėta liga, kuriai būdingi pjautuvo formos raudonieji kraujo kūneliai)
- jei pasireiškia kairės viršutinės pilvo dalies skausmas arba skausmas petyje. Tai gali būti blužnies pažeidimo požymis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“)
- jei Jums nustatyti specifiniai kraujo sutrikimai (pvz., Kostmano sindromas, mielodisplazinis sindromas, įvairių tipų leukemija)
- jei sergate osteoporoze. Gydytojas gali reguliariai tikrinti Jūsų kaulų tankį
- jei sergate kita liga, ypač jei manote, kad Jums yra infekcija

Jei Jums atliekama kaulų vizualizacija, pasakykite gydytojui ar slaugytojai, kad vartojate Biograstim.

Gydymo Biograstim metu Jums bus atliekami nuolatiniai kraujo tyrimai siekiant suskaičiuoti neutrofilus ir kitas baltąsias kraujo ląsteles. Pagal šiuos tyrimus Jūsų gydytojas spręs, kaip sekasi gydyti ir ar reikia gydymą tęsti.

### **Kiti vaistai ir Biograstim**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite Biograstim 24 valandas prieš ir 24 valandas po chemoterapijos.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Biograstim nebuvo tirtas nėščioms moterims. Todėl gydytojas gali nuspręsti, kad Jums šio vaisto vartoti negalima.

Nežinoma, ar filgrastimas išsiskiria į motinos pieną. Dėl to Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad šio vaisto vartoti negalite, jei žindote kūdikį.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei jaučiate nuovargį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Biograstim sudėtyje yra sorbitolio ir natrio**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto užpildytame švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Biograstim**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Rekomenduojama dozė yra...**

Reikalinga Biograstim dozė priklausys nuo būklės, dėl kurios vartojate Biograstim ir nuo jūsų kūno svorio. Gydytojas patars kada vėl nutraukti Biograstim vartojimą. Yra įprasta, kad Biograstim skiriamas keliais gydymo kursais.

### **Biograstim ir chemoterapija**

Įprastinė dozė yra 0,5 milijono tarptautinių vienetų (MTV) kilogramui kūno masės kiekvieną parą. Pavyzdžiui, jei sveriate 60 kg, paros dozė Jums bus 30 milijonų tarptautinių vienetų (MTV). Paprastai pirmoji Biograstim dozė Jums bus skirta ne mažiau kaip 24 valandos po chemoterapijos. Gydymas paprastai trunka apie 14 dienų. Tačiau sergant kai kuriomis ligomis, gali tekti gydytis ilgiau, maždaug iki vieno mėnesio.

### Biograstim ir kaulų čiulpu transplantacija

Įprastinė pradinė dozė yra 1 milijonas tarptautinių vienetų (MTV) kilogramui kūno masės kiekvieną parą. Pavyzdžiui, jei sveriate 60 kg, paros dozė Jums bus 60 milijonų tarptautinių vienetų (MTV). Paprastai pirmąją Biograstim dozę Jums paskirs mažiausiai po 24 valandų po chemoterapijos, bet per 24 valandas po kaulų čiulpu transfuzijos. Po to gydytojas tikrins Jūsų kraują kiekvieną dieną, kad galėtų spręsti apie gydymo efektyvumą ir apie tinkamiausią Jums vaisto dozę. Baltųjų kraujo kūnelių kiekiui pasiekus tam tikrą lygį, gydymas bus nutrauktas.

### Biograstim ir sunki lėtinė neutropenija

Įprastinė pradinė dozė yra nuo 0,5 milijono iki 1,2 milijono tarptautinių vienetų (MTV) kilogramui kūno masės kiekvieną parą, galima iškart skirti visą dozę ar ją padalinti. Po to gydytojas patikrins Jūsų kraują, kad galėtų spręsti apie gydymo efektyvumą ir nustatytų Jums tinkamiausią dozę. Dėl neutropenijos Biograstim reikia vartoti ilgai.

### Biograstim ir neutropenija ligoniams sergantiems ŽIV infekcija

Įprastinė pradinė dozė yra 0,1 - 0,4 milijono tarptautinių vienetų (MTV) kilogramui kūno masės kiekvieną parą. Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų kraują, kad galėtų įvertinti gydymo efektyvumą. Kai baltųjų kraujo ląstelių kiekis normalizuosis, gal vaistą bus galima skirti rečiau nei kartą per parą. Gydytojas ir toliau reguliariai tikrins Jūsų kraują ir rekomenduos tinkamiausią dozę. Biograstim gali tekti vartoti ilgai tam, kad baltųjų kraujo ląstelių kiekis išliktų normalus.

### Biograstim ir periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija

Jei esate kamieninių ląstelių donoras pačiam sau, įprastinė dozė yra nuo 0,5 milijono iki 1 milijono tarptautinių vienetų kilogramui kūno masės kiekvieną parą. Biograstim reikės vartoti iki 2 savaitių ir pavieniais atvejais ilgiau. Gydytojas reguliariai tirs kraują, kad nustatytų tinkamiausią laiką kamieninių ląstelių paėmimui.

Jeigu esate kamieninių ląstelių donoras kitam asmeniui, įprastinė dozė yra 1 milijonas tarptautinių vienetų (MTV) kilogramui kūno masės kiekvieną parą. Biograstim reikės vartoti nuo 4 iki 5 dienų.

### **Vartojimo metodas**

Šis vaistas vartojamas injekcijomis, jį galima vartoti infuzija į veną (i.v.) (lašeline) arba poodine injekcija (s.c.) (švirkšti į audinį, esantį iškart po oda). Jeigu šį vaistą vartojate į poodį, gydytojas gali pasiūlyti pačiam išmokti, kaip atlikti injekciją. To išmokyti gali gydytojas ar slaugytoja. Kol neišmokote, nbandykite patys susišvirkšti vaisto. Šio pakuotės lapelio pabaigoje pateikta dalis informacijos, kurios Jums reikės, bet tam, kad ligos gydymas būtų teisingas, reikia glaudžiai ir nuolat bendradarbiauti su gydytoju.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Biograstim dozę?**

Jei pavartojote per daug Biograstim, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

### **Pamiršus pavartoti Biograstim**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą injekciją.

### **Nustojus vartoti Biograstim**

Prieš nutraukdami Biograstim vartojimą, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Svarbus šalutinis poveikis**

- Yra gauta pranešimų apie alerginio tipo reakcijas, pvz., odos bėrimą, iškilusias, niežtinčias odos sritis, ir sunkias alerginio tipo reakcijas su silpnumu, kraujospūdžio sumažėjimu, ap sunkintu kvėpavimu ir veido tinimu). Jeigu manote, kad Jums prasidėjo tokio tipo reakcija, nutraukite Biograstim injekciją ir nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.
- Pastebėta blužnies padidėjimo ar plyšimų atvejų. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai buvo mirtini. Labai svarbu, kad, pajutę *skausmą viršutinėje kairėje pilvo dalyje arba kairiojo peties skausmą*, iš karto praneštumėte gydytojui, nes tai gali rodyti blužnies pažeidimo pradžia.
- Kosulys, karščiavimas ir ap sunkintas ar skausmingas kvėpavimas gali būti sunkių kvėpavimo sistemos pažeidimo, plaučių uždegimo ar ūminio kvėpavimo distreso sindromo, kuris kartais gali būti letalus, požymiai. Jei pradėjote karščiuoti ar Jums pasireiškė bet kuris iš išvardintų simptomų, svarbu nedelsiant kreiptis į Jus gydantį gydytoją.
- Svarbu, kad kreiptumėtės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė kuris nors iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių arba jų derinys:  
pabrinkimas ar apimties padidėjimas, kuris gali būti kartu su dažnesniu šlapinimusi, ap sunkintu kvėpavimu, pilvo apimties padidėjimu ir pilnumo jausmu bei bendru nuovargiu. Šie simptomai paprastai vystosi greitai.  
Šie simptomai gali būti nedažnos (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) būklės, vadinamos „kapiliarų pralaidumo sindromu“, kurios metu atsiranda kraujo nuotėkis iš smulkiųjų kraujagyslių į kūno audinius. Tokiai būklei suvaldyti reikalinga skubi medicininė pagalba.
- Jeigu sergate pjautuvine anemija, būtinai apie tai pasakykite gydytojui prieš pradėdami vartoti Biograstim. Pjautuvine anemija sergantiems pacientams filgrastimo vartojimas provokavo ligos krizę.
- Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) filgrastimo pašalinis poveikis yra kaulų ir raumenų skausmai. Paklauskite gydytojo, koks vaistas Jums gali palengvinti šiuos simptomus.

### **Gali pasireikšti ir šie šalutiniai poveikiai:**

#### Vėžiu sergantys pacientai

*Labai dažni* (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- padidėjęs kai kurių kepenų ar kraujo fermentų kiekis, didelis šlapimo rūgšties kiekis;
- pykinimas, vėmimas;
- krūtinės skausmas.

*Dažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas;
- kosulys, gerklės skausmas;
- vidurių užkietėjimas, apetito netekimas, viduriavimas, mukozitas (virškinimo trakto skausmingas uždegimas ir išopėjimas);
- plaukų slinkimas, bėrimas;
- nuovargis, bendras silpnumas.

*Nedažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- neapibrėžtas skausmas.

*Reti* (gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių):

- kraujagyslių pažeidimas (dėl to gali atsirasti skausmas, paraudimas ir patinimai galūnėse).

*Labai reti* (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių):

- skausmingų, iškilusių, slyvos spalvos židinių susidarymas ant galūnių ir kartais ant veido ir kaklo bei karščiavimas (*Sweet'o* sindromas), kraujagyslių uždegimas, dažnai su odos bėrimu;
- reumatinių ligų paūmėjimas;
- skausmingas ar apsunkintas šlapinimasis.

*Dažnis nežinomas* (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- persodintų kaulų čiulpų atmetimas;
- praeinantis kraujospūdžio sumažėjimas;
- sąnarių skausmas ir tinimas, panašus į podagrą.

#### Normalių kamieninių ląstelių donorai

*Labai dažni* (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl kurio gali padidėti kraujavimo ar kraujosruvų pavojus;
- galvos skausmas.

*Dažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- padidėjęs kai kurių kraujo fermentų kiekis.

*Nedažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- padidėjęs kai kurių kepenų fermentų kiekis, didelis šlapimo rūgšties kiekis;
- reumatinių ligų paūmėjimas.

*Dažnis nežinomas* (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- kosulys, karščiavimas ir dusulys ar atsikosėjimas krauju.

#### Sunkia lėtine neutropenija sergantys pacientai

*Labai dažni* (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio gali išbalti oda ir atsirasti bendras silpnumas ar dusulys;
- sumažėjęs gliukozės kiekis kraujyje; padidėjęs kai kurių kraujo fermentų kiekis, didelis šlapimo rūgšties kiekis;
- kraujavimas iš nosies.

*Dažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl kurio gali padidėti kraujavimo ar kraujosruvų pavojus;
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- kepenų padidėjimas;
- plaukų slinkimas; kraujagyslių uždegimas, dažnai su odos bėrimu; skausmas injekcijos vietoje; bėrimas;
- kalcio kiekio kauliniame audinyje sumažėjimas; sąnarių skausmas.

*Nedažni* (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- kraujas šlapime, baltymas šlapime.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Biograstim

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir ant užpildyto švirkšto po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Pastebėjus drumzlių ar nuosėdų, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Biograstim sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra filgrastimas. Kiekviename injekcinio / infuzinio tirpalo ml yra 60 milijonų tarptautinių vienetų [MTV] (600 mikrogramų) filgrastimo.  
Biograstim 30 MTV/0,5 ml: Viename užpildytame švirkšte yra 30 milijonų tarptautinių vienetų (MTV) (300 mikrogramų) filgrastimo 0,5 ml injekcinio tirpalo.  
Biograstim 48 MTV/0,8 ml: Viename užpildytame švirkšte yra 48 milijonai tarptautinių vienetų (MTV) (480 mikrogramų) filgrastimo 0,8 ml injekcinio tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra: natrio hidroksidas, acto rūgštis, ledinė, sorbitolis, polisorbitas 80, injekcinis vanduo.

### Biograstim išvaizda ir kiekis pakuotėje

Biograstim yra injekcinis / infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte su ar be saugos prietaiso. Biograstim yra skaidrus ir bespalvis tirpalas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 arba 0,8 ml tirpalo.

Biograstim tiekiamas pakuotėmis po 1, 5 arba 10 ar sudėtinėse pakuotėse po 10 (2 pakuotės po 5) užpildytų švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Rinkodaros teisės turėtojas

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

### Gamintojas

Merckle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
89079 Ulm  
Vokietija

### Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Informacija, kaip vaistą vartoti pačiam

Šiame skyriuje pateikiama informacija, kaip atlikti Biograstim injekciją pačiam. Labai svarbu, kad nbandytumėte susišvirkšti pats, jei Jūsų neapmokė gydytojas arba slaugytoja. Jei turite klausimų dėl injekcijos susišvirkštimo, paprašykite gydytojo ar slaugytojos pagalbos.

### Kaip pačiam vartoti Biograstim?

Jums reikės susišvirkšti injekciją į audinį, kuris yra iškart po oda. Tai vadinama poodine injekcija. Vaistą reikia švirkšti kasdien tuo pačiu laiku.

### Reikalingos priemonės

Patiems švirkščiantis vaistą, reikės šių priemonių:

- Biograstim užpildyto švirkšto;
- spiritu suvilgyto tampono;

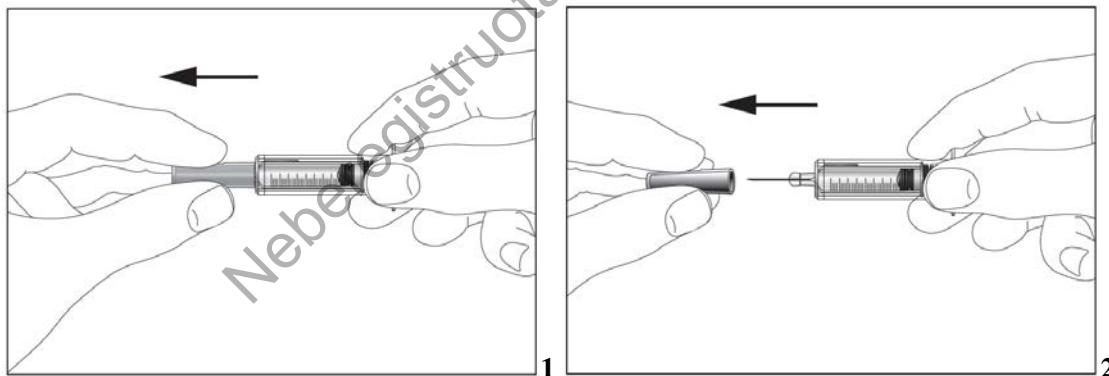
### Ką turiu padaryti prieš švirkšdamas poodinę Biograstim injekciją?

1. Stenkitės vaistą švirkšti maždaug tuo pačiu paros metu.
2. Išimkite Biograstim užpildytą švirkštą iš šaldytuvo.
3. Patikrinkite tinkamumo laiką ant užpildyto švirkšto etiketės (po EXP). Nevartokite, jei praėjo paskutinė nurodyto mėnesio diena.
4. Apžiūrėkite Biograstim išvaizdą. Jis turi būti skaidrus ir bespalvis. Jei yra nuosėdų, jo vartoti negalite.
5. Kad injekcija vyktų sklandžiau, leiskite užpildytam švirkštui pastovėti 30 minučių kambario temperatūroje arba palaikykite užpildytą švirkštą tarp rankų kelias minutes. Biograstim nešildykite jokiais kitais metodais (pavyzdžiui nešildykite mikrobangų krosnelėje arba karštame vandenyje).
6. **Nenuimkite** dangtelio nuo švirkšto kol nesate pasiruošęs švirkštis.
7. **Nusiplaukite rankas.**
8. Pasirinkite patogią, gerai apšviestą darbo vietą ir viską, ko Jums reikia (Biograstim užpildytą švirkštą ir tamponus) pasidėkite prieinamoje vietoje.

### Kaip pasiruošti Biograstim injekcijai?

Prieš švirkščiantis Biograstim, reikia atlikti šiuos veiksmus:

1. Laikykite švirkštą ir atsargiai nuo švirkšto adatos nuimkite dangtelį nesukdami. Tiesiai patraukite, kaip parodyta 1 ir 2 paveikslėliuose. Nelieskite adatos bei nestumkite stūmoklio.

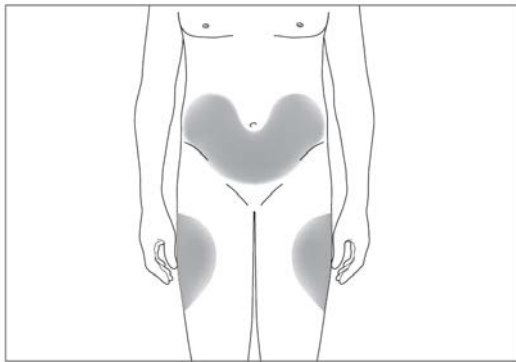


2. Jūs galite pastebėti mažą oro burbuliuką užpildytame švirkšte. Jei yra oro burbuliukas, švelniai pastuksenkite per švirkštą, kol jie pakils iki švirkšto viršaus. Švirkštą laikydami vertikaliai aukšty, išstumkite oro burbuliuką pastumdami stūmoklį į viršų.
3. Švirkštas turi skalę ant švirkšto korpuso. Pastumkite stūmoklį iki skaičiaus (ml) ant švirkšto, kuris atitinka Biograstim dozę, kurią Jums paskyrė gydytojas.
4. Dar kartą patikrinkite, įsitikindami, kad švirkšte yra tinkama Biograstim dozė.
5. Dabar jau galite vartoti užpildytą švirkštą.

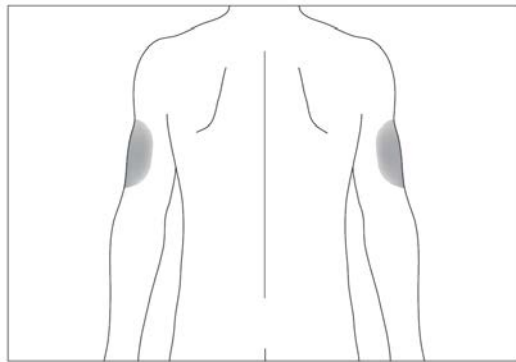
### Kur švirkštis injekciją?

Labiausiai tinkamos vietos injekcijai yra:

- šlaunies viršutinė dalis; ir
- pilvas, išskyrus plotą aplink bambą (žr. 3 pav.).



3



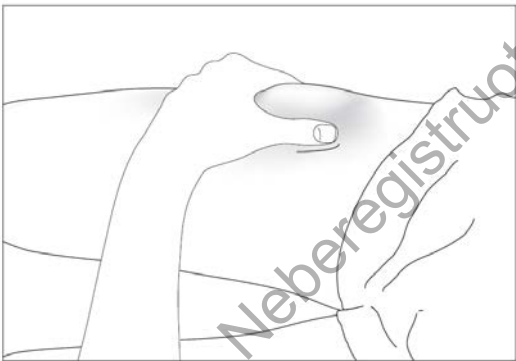
4

Jei kas nors kitas Jums švirkščia vaistą, taip pat galima švirkšti į nugarinę rankų pusę (žr. 4 pav.).

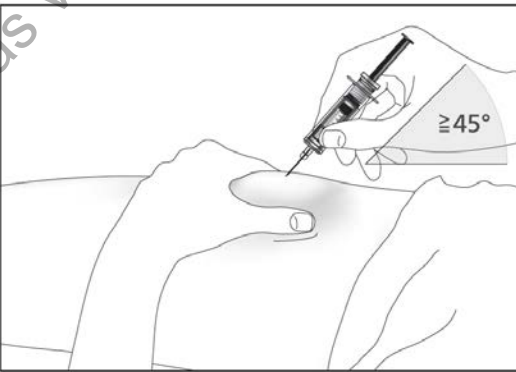
Injekcijos vietą geriausia keisti kas dieną, taip išvengiant sudirginimo rizikos toje vietoje.

### Kaip švirkštis injekciją?

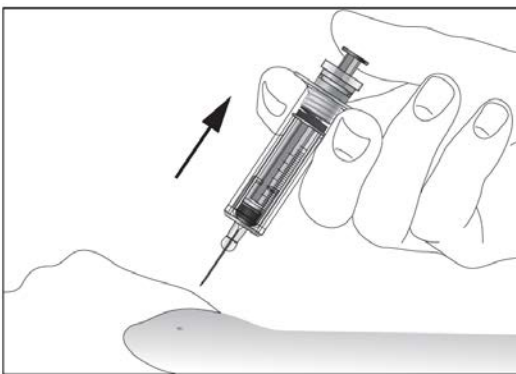
1. Dezinfekuokite odą spiritu suvilgytu tamponu ir nykščiu bei smiliumi, nespausdami, suimkite odos raukšlę (žr. 5 pav.).
2. Įbeskite visą adatą į odą kaip parodė slaugytoja ar gydytojas (žr. 6 pav.).
3. Patraukite stūmoklį, kad įsitikintumėte, jog nepradūrėte kraujagyslės. Jei švirkšte matote kraujo, ištraukite adatą ir įbeskite į kitą vietą.
4. Lėtai ir tolygiai sušvirkškite skystį, visą laiką laikydami suimtą odos raukšlę.
5. Sušvirkškite Jūsų gydytojo paskirtą dozę.
6. Ištraukite švirkštą iš injekcijos vietos tebetaikydami pirštą ant stūmoklio (žr. 7 pav.). Nukreipkite adatą į šalį nuo savęs ir kitų bei aktyvuokite saugos prietaisą tvirtai pastumdami stūmoklį (žr. 8 pav.). Išgirsite spragtelėjimą, kuris patvirtins, kad saugos prietaisas aktyvuotas. Adatą reikia uždengti apsauginiu dangteliu, kad neįsidurtumėte.



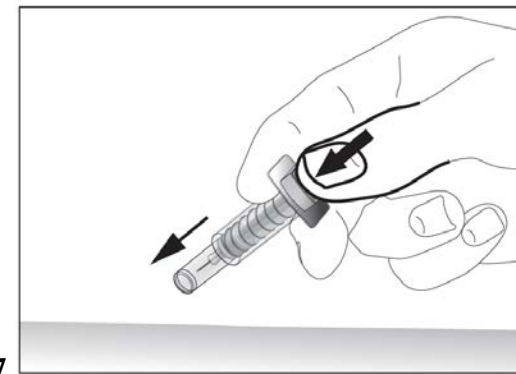
5



6



7



8

### Prisiminkite

Jei atsiranda bet kokių problemų, nebijokite paprašyti Jūsų gydytojo arba slaugytojos pagalbos arba patarimo.

### **Naudotų švirkštų sunaikinimas**

- Saugos prietaisas apsaugo nuo įsidūrimo adata sužalojimų po naudojimo, todėl nėra jokių specialių nurodymų dėl išmetimo. Švirkštus su saugos prietaisais išmeskite taip, kaip Jums pataria Jūsų gydytojas, slaugytoja arba vaistininkas.

### **8. Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams**

Biograstim nėra konservantų. Dėl galimo mikrobiologinio užterštumo, Biograstim tiekiamas užpildytuose vienkartinuose švirkštuose.

Atsitiktinai paveikus preparatą šaldančioms temperatūroms, Biograstim stabilumas nepaveikiamas.

Biograstim negalima skiesti natrio chlorido tirpalu. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su jokiais kitais vaistais, išskyrus nurodytus toliau. Praskiestas filgrastimas gali įsigerti į stiklą ar plastmasę, nebent jis praskiestas kaip nurodyta toliau.

Jei reikia, Biograstim gali būti skiedžiamas 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu. Nerekomenduojama skiesti iki mažesnės nei 0,2 MTV (2 µg)/ml galutinės koncentracijos. Prieš vartojimą tirpalą reikia apžiūrėti. Gali būti naudojami tik skaidrūs be kietų dalelių tirpalai. Jeigu filgrastimas skiedžiamas iki koncentracijos, mažesnės už 1,5 MTV (15 µg)/ml, reikia pridėti tiek žmogaus serumo albumino, kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml.

Pavyzdžiui: galutiniam 20 ml tūrio injekcijų tirpalui, kai bendra filgrastimo dozė mažesnė už 30 MTV (300 µg), reikia pridėti 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) žmogaus albumino tirpalo.

Praskiedus 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu, Biograstim galima laikyti stikliniuose ir įvairiuose plastmasiniuose induose, įskaitant tuos, kurie pagaminti iš PVC, poliolefino (polipropileno ir polietileno kopolimero) ir polipropileno.

Praskiedus: laikant 2-8 °C temperatūroje, praskiestas tirpalas nepraranda savo cheminių ir fizinių savybių 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistą reikėtų suvartoti visą iškart. Jei vaistas suvartojamas ne vienu kartu, tai yra vartotojo atsakomybė laikyti vaistą neilgiau nei 24 valandas 2-8 °C temperatūroje, nebent skiedimas yra atliekamas kontroliuojamoje ir patvirtintoje aseptinėje aplinkoje.