

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biograstim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 µg) filgrastiimi.

Iga süstel sisaldab 30 MIU (300 µg) filgrastiimi 0,5 ml-s süste- või infusioonilahuses.

Filgrastiim (rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* tüves K802.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Lahuse 1 ml sisaldab 50 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Biograstim on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febriilse neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajate (välja arvatud kroonilise müeloidse leukeemia ja müelodüsplastiliste sündroomide) raviks tsütotoksilist kemoterapiat saavatel patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on sarnased nii tsütotoksilist kemoterapiat saavatel täiskasvanutel kui lastel.

Biograstim on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

Biograstim'i pikaajaline manustamine neutrofiilide hulga suurendamiseks ning infektsioossete tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks on näidustatud raskekujulise kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastele ja täiskasvanud patsientidele, kellel on neutrofiilide absoluutarv $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ning on esinenud raskekujulisi või retsidiveeruvaid infektsioone.

Biograstim on näidustatud püsiva neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $\leq 1,0 \times 10^9/l$) raviks kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Erinõuded

Filgrastiimravi tohib kasutada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, mis on kogenud ravis granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on olemas

vajalikud diagnostilised võimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Tsütotoksiline kemoteeraapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoteeraapiast on möödunud 24 tundi. Filgrastiimi manustatakse üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või intravenoosse infusioonina. Infusiooniks lahjendatakse ravim 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses ja manustatakse 30 minuti jooksul (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Enamikel juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. Ühekordse annuse manustamise uuringust on saadud tõendeid selle kohta, et intravenoosse manustamise korral võib lüheneda toime kestus. Selle lei u kliiniline tähtsus korduvannuste manustamisel on teadmata. Manustamistee valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 23 MIU (230 µg)/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoteeraapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoteeraapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoteeraapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast filgrastiimravi alustamist neutrofiilide arvu mõõduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi soovitatav algannus on 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti või 24 tunni jooksul, või 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas pideva 24 tundi kestva nahaaluse infusioonina. Filgrastiim tuleb lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoteeraapiast on möödunud 24 tundi ega 24 tunni jooksul pärast luuüdi infusiooni.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse korrigeerimine
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul < 1,0 x 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeersest verest separeeritud vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus monoteeraapiana 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas 24 tundi kestva nahaaluse püsiinfusioonina või

ööpäevast koguannust sisaldava ühekordse nahaaluse süstena 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6). Leukaferesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukaferesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferes. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukaferesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas nahaaluse süstena alates esimesest kemoterapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukaferesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb $< 0,5 \times 10^9/l \dots > 5,0 \times 10^9/l$. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukaferesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukaferesi.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne perifeerse vere tüvirakkude allogeenset siirdamist

Tervetele doonoritele manustatakse vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks filgrastiimi 4...5 järjestikusel päeval subkutaanselt annuses 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas. Leukaferesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Kaasündinud neutropeenia

Soovitatav algannus on 1,2 MIU (12 µg)/kg ööpäevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia

Soovitatav algannus on 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Annuse kohandamine

Filgrastiimi manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l \dots 10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskekujuliste infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega $\leq 2,4$ MIU (24 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 2,4 MIU (24 µg)/kg ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Neutropeenia pöördumine

Filgrastiimi soovitatava algannusena manustatakse nahaaluse süstena 0,1 MIU (1 µg)/kg ööpäevas, mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 MIU (4 µg)/kg ööpäevas kuni neutrofiilide arv on suurenenud püsivalt üle taseme $2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes saavutas nende annuste kasutamisel ravivastuse $> 90\%$ patsientidest ning neutropeenia pöördumine saavutati keskmiselt 2 päevaga.

Väikesel arvul patsientidest ($< 10\%$) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleks kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MIU (300 µg) nahaaluse süstena. Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi

neutrofiilide absoluutarvu, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MIU (300 µg) manustamist 1...7 päeval nädalas. Keskmiselt manustati ravimit sagedusega kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

Filgrastiimiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupis läbi viidud ja seetõttu puuduvad vastavad annustamissoovitused.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raskekujulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raskekujulise kroonilise neutropeenia ja pahaloomulise kasvaja lastel

Raskekujulise kroonilise neutropeenia uuringuprogrammis osalenud patsientidest olid 65% alla 18-aastased. Selles vanusegrupis (enamusest neist esines kaasasündinud neutropeenia) oli ravi efektiivsus ilmne. Ohutusprofiili osas ei täheldatud raskekujulise kroonilise neutropeenia tõttu ravi saanud lastel mingeid vanusele iseloomulikke erinevusi.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et tsütotoksilist kemoterapiat saanud täiskasvanutel ja lastel on filgrastiimi ohutus ja efektiivsus sarnased.

Annustamisjuhised lastele on samad, mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatele täiskasvanutele.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Filgrastiimi ei tohi kasutada selleks, et suurendada tsütotoksilise kemoterapia kindlaksmääratud annuseid (vt allpool).

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga (Kostmanni sündroom) patsientidele, kellel esinevad tsütogeneetilised kõrvalekalded (vt allpool).

Erilised ettevaatusabinõud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor soodustada müeloidsete rakkude ning ka mõnede mittemüeloidsete rakkude kasvu.

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline ettevaatus on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele filgrastiimi manustada ettevaatusega.

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t(8;21), t(15;17) ja inv(16)].

Muud erilised ettevaatusabinõud

Kui osteoporoosilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest pneumooniast. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede nähtude tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb nendel juhtudel lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

G-CSF-i manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärasest sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi vajadust (vt lõik 4.8).

Erilised ettevaatusabinõud vähihaigete puhul

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MIU/kg (3 µg/kg) ööpäevas) ravitud patsientidest on täheldatud valgete vereliblede arvu üle $100 \times 10^9/l$ või enam. Ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui filgrastiimi manustatakse vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre, tuleks juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

Kemoteraapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoteraapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakasvatuse toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad viia suurenenud toksilisuseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun vt vastavate kemoterapeutikumide ravimi omaduste kokkuvõtteid).

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoteraapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoteraapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoteraapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere tüvirakkude mõjul.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoteraapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsuse ja kasvufaktori ravil on leitud mõõduv seos postitiivsete luuskaneerimise leidudega. Seda tuleks silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre

Mobilisatsioon

Kahte soovitatavat mobilisatsiooni meetodit (filgrastiim üksinda või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole läbi viidud. Varieeruvuse tõttu individuaalsete patsientide hulgas ja CD34⁺ rakkude määramiseks kasutatavates laboratoorsetes analüüsides on erinevate uuringute otsene võrdlemine raske. Seetõttu on raske soovitada ka optimaalset meetodit. Mobilisatsiooni meetod tuleb valida iga individuaalse patsiendi puhul püstitatud üldistest ravieesmärkidest lähtuvalt.

Eelnev tsütotoksiliste ainete kasutamine

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib vereloome tüvirakkude mobilisatsioon perifeersesse verre osutada ebapiisavaks, et saavutada soovitud minimaalset raku hulka ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ained on tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks selliste ainete nagu melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või BCNU manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist sellistel patsientidel on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaloodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütoomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast, seetõttu on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselist kemoterapiat.

Minimaalne soovitatav kogus $2,0 \times 10^6$ /CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud andmetel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Nimetatud koguse suurendamisel näib taastumine olevat kiirem ja vastupidi.

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude donatsiooni normaalsetele kliinilistele ja laboratoorsetele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioossetele haigustele.

Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukafereesi järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Nende seas kahel uuritaval vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$ ja vajalik oli leukaferees.

Kui leukafereesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukafereesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$. Üldiselt ei soovitata afereesi läbiviimist, kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukafereesi ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid.

Filgrastiimi manustamine tuleb katkestada või selle annust vähendada, kui leukotsüütide arv tõuseb $> 70 \times 10^9/l$.

Verelooma tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Tervetel doonoritel on G-CSF-i manustamise järgselt täheldatud mööduvaid tsütogeneetilisi muutusi. Nende muutuste tähtsus pahaloomulise hematoloogilise kasvaja tekke suhtes on teadmata. Käimas on doonorite pikaajalise ohutuse järeluuring. Siiski ei saa välistada pahaloomulise müeloidse kasvajaklooni tekke ohtu. Afereesi teostamise keskuses on soovitatav süstemaatiliselt registreerida ja jälgida (vähemalt 10 aasta vältel) andmeid tüviraku doonorite kohta, et oleks ülevaade pikaajalise ohutuse kohta.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud enamasti asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhtumid on lõppenud surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurust (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleks kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või ölas.

Turustamisjärgses faasis on väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (verikõha, kopsuhemorraagia, kopsuinfektatsioonid, düspnoe, hüpoksia) tervetel doonoritel. Kahtlustatavate või kinnitust leidnud pulmonaalsete kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb kaaluda filgrastiimravi katkestamist ja alustada asjakohast ravi.

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsiipientide puhul

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed allogeenselt siirdatud perifeerse vere tüvirakkude ja retsiipientide vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Erilised ettevaatusabinõud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientide puhul

Vererakkude arv

Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (s.o trombotsüütide arv on püsivalt $< 100\,000/mm^3$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raskekujulise kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos "verevalemi" ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimiga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalse tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Kui raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel tekib normist kõrvalekalduv tsütogeneetika, peab hoolikalt kaaluma filgrastiimravi jätkamisega seotud riske ja kasulikke toimeid. MDS-i või leukeemia ilmnemisel tuleb ravi filgrastiimiga katkestada. Praegu on ebaselge, kas raskekujulise kaasasündinud neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitatakse regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Filgrastiimravi otsene tagajärg on põrna suurenemine. Kolmekümne ühel protsendil (31%) uuringutes osalenud patsientidest leiti palpeeritav splenomegalia. Radiograafiliselt määratud põrna mahu suurenemist täheldati kohe filgrastiimravi alustamise järgselt ja see püsis platona. Annuse vähendamisel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus, 3%-l patsientidest oli vajalik splenektomia. Põrna suurust peab regulaarselt jälgima. Kõhu palpatsioon peaks olema piisav põrna mahu ebanormaalse suurenemise kindlakstegemiseks.

Väikesel arvil patsientidest tekkis hematuuria/proteinuuria. Selle leiu jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja oluline neutrofiilide arvu suurenemine. Esimesel 2...3 filgrastiimi manustamise päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata iga päev. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MIU (300 µg)/kg ööpäevas võivad ilmned patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlaks tegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimravi puhul suureneb võimalus nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamiseks, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitatakse regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloolumulised kasvaja

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltrteerivad oportunistlikud infektsioonid (nagu *Mycobacterium aviumi* kompleks) või pahaloolumulised kasvaja (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloolumulise kasvaja poolt, tuleks neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloolumulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole välja selgitatud.

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamisega sirprakulise aneemiaga patsientide raviks. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemiaga patsientide raviks peab arst olema ettevaatlik ning eelnevalt hindama raviga seotud võimalikke riske ja kasu.

Abiained

Biograstim sisaldab sorbitooli. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) süstli kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Müelosupressiivse tsütotoksilise kemoteraapiaga samal päeval manustatud filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on kindlalt tõestamata. Pidades silmas kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütostaatilisele kemoteraapiale, ei soovitata filgrastiimi kasutada 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoteraapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga näitavad, et neutropeenias raskusaste võib suureneda.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab see tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Kirjanduse andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Filgrastiimi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim eritub rinnapiima. Filgrastiimi eritumist piima ei ole loomadel uuritud. Rinnaga toitmise katkestamine/jätkamine või ravi katkestamine/jätkamine filgrastiimiga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja filgrastiimiravi kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Filgrastiimil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui patsient tunneb ennast väsinuna, on soovitatav autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes said Biograstim'i 541 vähihaiget ja 188 tervet vabatahtlikku. Nendes kliinilistes uuringutes täheldatud Biograstim'i ohutusprofiil oli ühtiv sellega, mida kirjeldati nimetatud uuringutes kasutatud referentspreparaadi puhul.

Pärast G-CSF manustamisele järgvatl allogeensete tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre keemiaravi saavatel kasvajaga patsientidel ja tervetel doonoritel on aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt. Vt lõik 4.4 ja lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Avaldatud andmete põhjal on filgrastiimravi puhul täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid vastava esinemissagedusega.

Kõrvaltoimete hindamine põhineb järgmistel esinemissageduse andmetel:

Väga sage:	$\geq 1/10$
Sage:	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt:	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv:	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv:	$< 1/10\ 000$
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vähihaiged

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel kerge või keskmise raskusega lihas-skeleti valu (10% patsientidest) ja tugev lihas-skeleti valu (3% patsientidest). Lihas-skeleti valu allub üldiselt tavalistele analgeetikumidele. Harvem esineb soovimatu kõrvaltoimena uroloogilisi häireid, peamiselt kerge või mõõduka düsuuria näol.

Randomiseeritud, platseebokontrollitud kliiniliste uuringute põhjal ei suurenda filgrastiim tsütotoksilise kemoterapiaga seotud kõrvaltoimete esinemissagedust. Nii filgrastiimi/kemoterapia kui platseebo/kemoterapia puhul esinesid võrdse sagedusega järgmised kõrvaltoimed: iiveldus ja oksendamine, alopeetsia, kõhulahtisus, väsimus, isutus, mukosiit, peavalu, kõha, nahalööve, valu rinnus, üldine nõrkus, kurguvalu, kõhukinnisus ja täpsustamata valu.

Filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel on kirjeldatud pöörduvat, annusest sõltuvat ja enamasti kergelt või mõõdukat laktaatdehüdrogenaasi (LDH) aktiivsuse, alkaalse fosfataasi aktiivsuse, seerumi kusi happesalduse ja gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemist. Kirjeldatud muutused tekkisid vastavalt 50%, 35%, 25% ja 10% patsientidest.

Aeg-ajalt on ilmnunud mööduv ja ravi mittevajav vererõhu langus.

Teatatud on GvHD juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud autoloogse luuüdi siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihäigusi ning vee ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Põhjuslikku seost filgrastiimiga ei ole tuvastatud.

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on väga harvadel juhtudel kirjeldatud naha vaskuliiti, mille tekkemehhanism ei ole teada.

Aeg-ajalt on kirjeldatud Sweet'i sündroomi (äge febrilne dermatoos) teket. Ent kuna märkimisväärne osa nendest patsientidest põdes leukeemiat, mida seostatakse Sweet'i sündroomi tekkega, ei ole põhjuslikku seost filgrastiimiga tuvastatud.

Üksikjuhtudel on kirjeldatud reumatoidartriidi ägenemist.

Filgrastiimravi saavatel kasvajatega patsientidel on teatatud pseudopodagra esinemisest.

Harva on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse pneumoonia, kopsuturse ja kopsuinfektsioonide tekkest, mille järgselt tekkis mõnedel juhtudel hingamispuudulikkus või täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Allergilised reaktsioonid: Teatatud on allergilist tüüpi reaktsioonide, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööbe, urtikaaria, angioödeemi, hingelduse ja hüpotensiooni tekkest filgrastiimiga ravitud patsientidel nii ravimi esmakordsel kui korduval manustamisel. Üldiselt esines seda sagedamini ravimi intravenoosel manustamisel. Mõnedel juhtudel viis korduv manustamine sümptomite taastekkeni, viidates põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel peab ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetama.

Sirprakulise aneemiaga patsientidel on üksikjuhtudel kirjeldatud sirprakulisi kriise (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine, kusi happesuse suurenemine
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Harv	Veresoonte kahjustus
	Aeg-ajalt	Kapillaaride lekked sündroom*
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Köha, kurguvalu
	Väga harv	Kopsuinfiltraadid
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Iiveldus/oksendamine
	Sage	Kõhukinnisus, isutus, kõhulahtisus, mukosiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga sage	GGT aktiivsuse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, nahalööve
	Väga harv	Sweet'i sündroom, naha vaskuliit
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Valu rinnus, lihas-skeleti valu
	Väga harv	Reumatoidartriidi ägenemine
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Väga harv	Uroloogilised häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Väsimus, üldine nõrkus
	Aeg-ajalt	Täpsustamata valu
	Väga harv	Allergiline reaktsioon

*Vt lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli kerge kuni mõõdukas mööduv lihas-skeleti valu. Leukotsütoosi (leukotsüüdid $> 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% doonoritest ning filgrastiimi ja leukafereseesi järgset mööduvat trombotsütopeeni (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$) täheldati 35% doonoritest.

Filgrastiimi saanud tervetel doonoritel on kirjeldatud mööduvat alkaalse fosfataasi, LDH, ASAT (aspartaataminotransferaasi) aktiivsuse ja seerumi kusi happesuse vähest suurenemist, mis ei avaldunud kliiniliselt.

Väga harva on kirjeldatud artriidinähtude ägenemist.

Väga harva on teatatud raskekujuliste allergiliste reaktsioonidele viitavatest sümptomitest.

Perifeerest verest separeeritud tüvirakkude doonoritega läbiviidud uuringutes on kirjeldatud peavalu juhtusid, mis olid tõenäoliselt seotud filgrastiimi manustamisega.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud üldjuhul asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi juhtudest (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgses faasis on väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (veriköha, kopsuhemorragia, kopsuinfiltraadid, düspnoe, hüpoksia) tervetel doonoritel (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	ASAT aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Väga sage	Peavalu
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt	Kapillaaride lekke sündroom*
<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihask-skeleti valu
	Aeg-ajalt	Reumatoidartriidi ägenemine
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt	Raskekujuline allergiline reaktsioon
*Vt lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.		

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Seoses filgrastiimi manustamisega raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele on kirjeldatud kõrvaltoimeid ning mõnel juhul on nende esinemissagedus aja jooksul vähenenud.

Kõige sagedasemad filgrastiimiga seotud kõrvaltoimed olid luuvalu ning üldine lihas-skeleti valu.

Kirjeldatud on ka põrna suurenemist, mis vähestel juhtudel võib olla progresseeruva iseloomuga, ning trombotsütopeeniat. Vahetult pärast ravi alustamist filgrastiimiga on kirjeldatud peavalu ja kõhulahtisust, tavaliselt alla 10% patsientidest. Kirjeldatud on ka aneemia ja ninaverejooksu juhtumeid.

Täheldatud on asümptomaatilist mööduvat seerumi kusi happesisalduse, laktaatdehüdrogenaasi ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemist. Samuti on kirjeldatud mööduvat mõõdukat mittetühja kõhuga mõõdetud veresuhkru taseme langust.

Kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud filgrastiimraviga ja esinesid tüüpiliselt alla 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest, olid süstekoha reaktsioon, peavalu, hepatomegalia, liigesevalu, alopeetsia, osteoporoos ja lööve.

Pikaajalisel kasutamisel on 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest kirjeldatud naha vaskuliidi esinemist. Väga vähestel juhtudel on esinenud proteinuuriat/hematuuriat.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Aneemia, splenomegalia
	Sage	Trombotsütopeeniat
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Veresuhkru taseme langus, alkaalse fosfataasi ja LDH aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Väga sage	Ninaverejooks
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Hepatomegalia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, naha vaskuliit, süstekoha valu, lööve
<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihask-skeleti valu
	Sage	Osteoporoos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Hematuuria, proteinuuria

HIV-ga patsiendid

Kliinilistes uuringutes olid ainsateks filgrastiimi manustamisega järjekindlalt seotud kõrvaltoimeteks lihas-skeleti valu, eelkõige kerge kuni mõõdukas luuvalu ja lihasvalu. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane vähihaigetel kirjeldatuga.

Põrna suurenemist seostati filgrastiimraviga < 3% patsientidest. Kõigil juhtudel oli põrna suurenemine arstliku läbivaatuse põhjal kerge kuni keskmise raskusega, kliiniliselt healoomulise kuluga ja ühelgi juhul ei diagnoositud hüpersplenismi ning ei olnud vajalik põrna eemaldamine. Põrna suurenemine on HIV-infektsiooniga patsientide puhul tavaliseks leiuks, mida esineb erinevas raskusastmes enamikel AIDSihaigetel. Seos filgrastiimraviga on ebaselge.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Põrna kahjustus
<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihask-skeleti valu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

G-CSF-i kasutamisel on turustusjärgselt teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloormulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitavatel või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Tavaliselt langeb filgrastiimravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniat stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Biograstim on sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Biograstim'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesse suurenemise võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimet produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselist tsütotoksilist kemoteraapiat tagasi manustada nii lisaks luuüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimalikku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust.

Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute meta-analüüsis, sealhulgas 9 prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 kontrollitud juhuga uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski või raviga seotud varajase suremuse osas.

GvHD ja raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt					
Publikatsioon	Uuringu aeg	N	Äge II-IV GvHD	Krooniline GvHD	TRM
Meta-analüüs (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)

Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)					
^b Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil					

Enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist võimaldab filgrastiimi kasutamine tervetel doonoritel tüvirakkude mobiliseerimiseks koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku kg retsiipiendi kehakaalu kohta enamikelt doonoritelt pärast kahte leukaferesi. Tervetele doonoritele manustatakse subkutaanne annus 10 µg/kg ööpäevas 4...5 järjestikusel päeval.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga (raskekujuline kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste ja täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga suureneb püsivalt neutrofiilide absoluutarv perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka G-CSF puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

Biograstim'i efektiivsust ja ohutust on hinnatud randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringutes rinnanäärmevähi, kopsuvähi ja mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel. Raskekujulise neutropeenia kestuse ja febrilise neutropeenia esinemissageduse osas ei esinenud olulisi erinevusi Biograstim'i ja referentspreparaadi vahel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

196 terve vabatahtliku osalusega randomiseeritud, ühekordse annuse ühepoolsest pimedates, ristuva ülesehitusega uuringutes oli Biograstim'i farmakokineetiline profiil nii subkutaanse kui intravenoosse manustamise järgselt võrreldav referentspreparaadi omaga.

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii nahaaluse kui veenisisesel manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumist on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Filgrastiimi kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist. Filgrastiimi kontsentratsioon seerumis on annusega positiivselt lineaarses sõltuvuses nii veenisisesel kui nahaalusel manustamise korral. Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8...16 tunni jooksul üle 10 ng/ml. Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

Vähihaigetel oli Biograstim'i ja referentspreparaadi farmakokineetiline profiil võrreldav nii ühekordse kui korduva subkutaanse manustamise puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja lokaalse taluvuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kroonilise toksilisuse prekliinilised uuringud on näidanud oodatud farmakoloogilisi toimeid, sealhulgas leukotsüütide arvu suurenemist, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, ekstramedullaarset hemopoeesi ja põrna suurenemist.

Rottidel ei täheldatud toimet isaste ja emaste loomade viljakusele või gestatsioonile. Rottide ja küülikutega läbi viidud uuringutest ei ole saadud tõendeid filgrastiimi teratogeensuse kohta. Küülikutel on täheldatud embrüo kaotuse esinemissageduse suurenemist, kuid väärarenguid ei ole leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Biograstim'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidilahusega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastikmaterjalidele, kui seda ei ole lahjendatud lõigus 6.6 kirjeldatud viisil.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Pärast lahjendamist: Lahjendatud infusioonilahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on demonstreeritud 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb preparaat ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on kasutamisele eelnevate säilitusaegade ja -tingimuste eest vastutav kasutaja ning need ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist süstel püsivalt ühendatud roostevabast terasest nõelaga koos kaitseseadisega või ilma kaitseseadiseta, nõelatorke ja süstla taaskasutuse vältimiseks.

Pakendis 1, 5 või 10 süstelit 0,5 ml lahusega või multipakendis 10 (2 x 5) süstelit 0,5 ml lahusega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Biograstim'i lahjendada glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses.

Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks kunagi olla väiksem kui 0,2 MIU (2 µg)/ml.

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MIU (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml.

Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MIU (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses lahjendatud Biograstim sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastikmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen) kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Biograstim ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski tõttu on Biograstim'i süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuriga ei mõjuta ebasoodsalt Biograstim'i stabiilsust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2008.

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuli 2013.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biograstim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 µg) filgrastiimi.

Iga süstel sisaldab 48 MIU (480 µg) filgrastiimi 0,8 ml-s süste- või infusioonilahuses.

Filgrastiim (rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* tüves K802.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Lahuse 1 ml sisaldab 50 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Biograstim on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febriilse neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajate (välja arvatud kroonilise müeloidse leukeemia ja müelodüsplastiliste sündroomide) raviks tsütotoksilist kemoteraapiat saavatel patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on sarnased nii tsütotoksilist kemoteraapiat saavatel täiskasvanutel kui lastel.

Biograstim on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

Biograstim'i pikaajaline manustamine neutrofiilide hulga suurendamiseks ning infektsioossete tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks on näidustatud raskekujulise kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastele ja täiskasvanud patsientidele, kellel on neutrofiilide absoluutarv $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ning on esinenud raskekujulisi või retsidiveeruvaid infektsioone.

Biograstim on näidustatud püsiva neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $\leq 1,0 \times 10^9/l$) raviks kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Erinõuded

Filgrastiimravi tohib kasutada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, mis on kogenud ravis granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on olemas

vajalikud diagnostilised võimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Tsütotoksiline kemoteeraapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoteeraapiast on möödunud 24 tundi. Filgrastiimi manustatakse üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või intravenoosse infusioonina. Infusiooniks lahjendatakse ravim 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses ja manustatakse 30 minuti jooksul (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Enamikel juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. Ühekordse annuse manustamise uuringust on saadud tõendeid selle kohta, et intravenoosse manustamise korral võib lüheneda toime kestus. Selle lei u kliiniline tähtsus korduvannuste manustamisel on teadmata. Manustamistee valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 23 MIU (230 µg)/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoteeraapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoteeraapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoteeraapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast filgrastiimravi alustamist neutrofiilide arvu mõõduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi soovitatav algannus on 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti või 24 tunni jooksul, või 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas pideva 24 tundi kestva nahaaluse infusioonina. Filgrastiim tuleb lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoteeraapiast on möödunud 24 tundi ega 24 tunni jooksul pärast luuüdi infusiooni.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse korrigeerimine
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul < 1,0 x 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeersest verest separeeritud vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus monoteeraapiana 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas 24 tundi kestva nahaaluse püsiinfusioonina või

ööpäevast koguannust sisaldava ühekordse nahaaluse süstena 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6). Leukaferesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukaferesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferes. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukaferesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas nahaaluse süstena alates esimesest kemoterapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukaferesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb $< 0,5 \times 10^9/l \dots > 5,0 \times 10^9/l$. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukaferesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukaferesi.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne perifeerse vere tüvirakkude allogeenset siirdamist

Tervetele doonoritele manustatakse vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks filgrastiimi 4...5 järjestikusel päeval subkutaanselt annuses 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas. Leukaferesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Kaasasündinud neutropeenia

Soovitatav algannus on 1,2 MIU (12 µg)/kg ööpäevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia

Soovitatav algannus on 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Annuse kohandamine

Filgrastiimi manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l \dots 10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskekujuliste infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega $\leq 2,4$ MIU (24 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 2,4 MIU (24 µg)/kg ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Neutropeenia pöördumine

Filgrastiimi soovitatava algannusena manustatakse nahaaluse süstena 0,1 MIU (1 µg)/kg ööpäevas, mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 MIU (4 µg)/kg ööpäevas kuni neutrofiilide arv on suurenenud püsivalt üle taseme $2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes saavutas nende annuste kasutamisel ravivastuse $> 90\%$ patsientidest ning neutropeenia pöördumine saavutati keskmiselt 2 päevaga.

Väikesel arvul patsientidest ($< 10\%$) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleks kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MIU (300 µg) nahaaluse süstena. Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi

neutrofiilide absoluutarvu, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MIU (300 µg) manustamist 1...7 päeval nädalas. Keskmiselt manustati ravimit sagedusega kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

Filgrastiimiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupis läbi viidud ja seetõttu puuduvad vastavad annustamissoovitused.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raskekujulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raskekujulise kroonilise neutropeenia ja pahaloomulise kasvaja lastel

Raskekujulise kroonilise neutropeenia uuringuprogrammis osalenud patsientidest olid 65% alla 18-aastased. Selles vanusegrupis (enamusest neist esines kaasasündinud neutropeenia) oli ravi efektiivsus ilmne. Ohutusprofiili osas ei täheldatud raskekujulise kroonilise neutropeenia tõttu ravi saanud lastel mingeid vanusele iseloomulikke erinevusi.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et tsütotoksilist kemoteraapiat saanud täiskasvanutel ja lastel on filgrastiimi ohutus ja efektiivsus sarnased.

Annustamisjuhised lastele on samad, mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatele täiskasvanutele.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Filgrastiimi ei tohi kasutada selleks, et suurendada tsütotoksilise kemoteraapia kindlaksmääratud annuseid (vt allpool).

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga (Kostmanni sündroom) patsientidele, kellel esinevad tsütogeneetilised kõrvalekalded (vt allpool).

Erilised ettevaatusabinõud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor soodustada müeloidsete rakkude ning ka mõnede mittemüeloidsete rakkude kasvu.

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline ettevaatus on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele filgrastiimi manustada ettevaatusega.

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t(8;21), t(15;17) ja inv(16)].

Muud erilised ettevaatusabinõud

Kui osteoporoosilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest pneumooniast. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede nähtude tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb nendel juhtudel lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

G-CSF-i manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärasest sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi vajadust (vt lõik 4.8).

Erilised ettevaatusabinõud vähihaigete puhul

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MIU/kg (3 µg/kg) ööpäevas) ravitud patsientidest on täheldatud valgete vereliblede arvu üle leukotsütoosi $100 \times 10^9/l$ või enam. Ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui filgrastiimi manustatakse vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre, tuleks juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

Kemoteraapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoteraapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakasvatuse toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad viia suurenenud toksilisuseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun vt vastavate kemoterapeutikumide ravimi omaduste kokkuvõtted).

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoteraapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoteraapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoteraapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere tüvirakkude mõjul.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoteraapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsuse ja kasvufaktori ravil on leitud mõõduv seos postitiivsete luuskaneerimise leidudega. Seda tuleks silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre

Mobilisatsioon

Kahte soovitatavat mobilisatsiooni meetodit (filgrastiim üksinda või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole läbi viidud. Varieeruvuse tõttu individuaalsete patsientide hulgas ja CD34⁺ rakkude määramiseks kasutatavates laboratoorsetes analüüsides on erinevate uuringute otsene võrdlemine raske. Seetõttu on raske soovitada ka optimaalset meetodit. Mobilisatsiooni meetod tuleb valida iga individuaalse patsiendi puhul püstitatud üldistest ravieesmärkidest lähtuvalt.

Eelnev tsütotoksiliste ainete kasutamine

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib vereloome tüvirakkude mobilisatsioon perifeersesse verre osutada ebapiisavaks, et saavutada soovitud minimaalset raku hulka ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ained on tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks selliste ainete nagu melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või BCNU manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist sellistel patsientidel on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaloodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast, seetõttu on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselist kemoterapiat.

Minimaalne soovitatav kogus $2,0 \times 10^6$ /CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud andmetel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Nimetatud koguse suurendamisel näib taastumine olevat kiirem ja vastupidi.

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude donatsiooni normaalsetele kliinilistele ja laboratoorsetele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioossetele haigustele.

Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukafereesi järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Nende seas kahel uuritaval vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$ ja vajalik oli leukaferees.

Kui leukafereesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukafereesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$. Üldiselt ei soovitata afereesi läbiviimist, kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukafereesi ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid.

Filgrastiimi manustamine tuleb katkestada või selle annust vähendada, kui leukotsüütide arv tõuseb $> 70 \times 10^9/l$.

Verelooma tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Tervetel doonoritel on G-CSF-i manustamise järgselt täheldatud mööduvaid tsütogeneetilisi muutusi. Nende muutuste tähtsus pahaloomulise hematoloogilise kasvaja tekke suhtes on teadmata. Käimas on doonorite pikaajalise ohutuse järeluuring. Siiski ei saa välistada pahaloomulise müeloidse kasvajaklooni tekke ohtu. Afereesi teostamise keskuses on soovitatav süstemaatiliselt registreerida ja jälgida (vähemalt 10 aasta vältel) andmeid tüviraku doonorite kohta, et oleks ülevaade pikaajalise ohutuse kohta.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud enamasti asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhtumid on lõppenud surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurust (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleks kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või ölas.

Turustamisjärgses faasis on väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (verikõha, kopsuhemorraagia, kopsuinfektatsioonid, düspnoe, hüpoksia) tervetel doonoritel. Kahtlustatavate või kinnitust leidnud pulmonaalsete kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb kaaluda filgrastiimravi katkestamist ja alustada asjakohast ravi.

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsiipientide puhul

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed allogeenselt siirdatud perifeerse vere tüvirakkude ja retsiipientide vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Erilised ettevaatusabinõud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientide puhul

Vererakkude arv

Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (s.o trombotsüütide arv on püsivalt $< 100\,000/mm^3$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raskekujulise kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos "verevalemi" ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroom (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimiga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalse tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Kui raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel tekib normist kõrvalekalduv tsütogeneetika, peab hoolikalt kaaluma filgrastiimravi jätkamisega seotud riske ja kasulikke toimeid. MDS-i või leukeemia ilmnemisel tuleb ravi filgrastiimiga katkestada. Praegu on ebaselge, kas raskekujulise kaasasündinud neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitatakse regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Filgrastiimravi otsene tagajärg on põrna suurenemine. Kolmekümne ühel protsendil (31%) uuringutes osalenud patsientidest leiti palpeeritav splenomegalia. Radiograafiliselt määratud põrna mahu suurenemist täheldati kohe filgrastiimravi alustamise järgselt ja see püsis platona. Annuse vähendamisel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus, 3%-l patsientidest oli vajalik splenektomia. Põrna suurust peab regulaarselt jälgima. Kõhu palpatsioon peaks olema piisav põrna mahu ebanormaalse suurenemise kindlakstegemiseks.

Väikesel arvil patsientidest tekkis hematuuria/proteinuuria. Selle leiu jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja oluline neutrofiilide arvu suurenemine. Esimesel 2...3 filgrastiimi manustamise päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata iga päev. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MIU (300 µg)/kg ööpäevas võivad ilmned patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlaks tegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimravi puhul suureneb võimalus nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamiseks, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitatakse regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloolumulised kasvaja

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltrteerivad oportunistlikud infektsioonid (nagu *Mycobacterium aviumi* kompleks) või pahaloolumulised kasvaja (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloolumulise kasvaja poolt, tuleks neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloolumulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole välja selgitatud.

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamisega sirprakulise aneemiaga patsientide raviks. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemiaga patsientide raviks peab arst olema ettevaatlik ning eelnevalt hindama raviga seotud võimalikke riske ja kasu.

Abiained

Biograstim sisaldab sorbitooli. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) süstli kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Müelosupressiivse tsütotoksilise kemoteeraapiaga samal päeval manustatud filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on kindlalt tõestamata. Pidades silmas kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütostaatilisele kemoteeraapiale, ei soovitata filgrastiimi kasutada 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoteeraapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga näitavad, et neutropeenias raskusaste võib suurenedagi.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab see tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Kirjanduse andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Filgrastiimi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim eritub rinnapiima. Filgrastiimi eritumist piima ei ole loomadel uuritud. Rinnaga toitmise katkestamine/jätkamine või ravi katkestamine/jätkamine filgrastiimiga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja filgrastiimiravi kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Filgrastiimil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui patsient tunneb ennast väsinuna, on soovitatav autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes said Biograstim'i 541 vähihaiget ja 188 tervet vabatahtlikku. Nendes kliinilistes uuringutes täheldatud Biograstim'i ohutusprofiil oli ühtiv sellega, mida kirjeldati nimetatud uuringutes kasutatud referentspreparaadi puhul.

Pärast G-CSF manustamisele järgvatl allogeensete tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre keemiaravi saavatel kasvajaga patsientidel ja tervetel doonoritel on aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt. Vt lõik 4.4 ja lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Avaldatud andmete põhjal on filgrastiimravi puhul täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid vastava esinemissagedusega.

Kõrvaltoimete hindamine põhineb järgmistel esinemissageduse andmetel:

Väga sage:	$\geq 1/10$
Sage:	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt:	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv:	$\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv:	$< 1/10\,000$
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vähihaiged

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel kerge või keskmise raskusega lihas-skeleti valu (10% patsientidest) ja tugev lihas-skeleti valu (3% patsientidest). Lihas-skeleti valu allub üldiselt tavalistele analgeetikumidele. Harvem esineb soovimatu kõrvaltoimena uroloogilisi häireid, peamiselt kerge või mõõduka düsuuria näol.

Randomiseeritud, platseebokontrollitud kliiniliste uuringute põhjal ei suurenda filgrastiim tsütotoksilise kemoterapiaga seotud kõrvaltoimete esinemissagedust. Nii filgrastiimi/kemoterapia kui platseebo/kemoterapia puhul esinesid võrdse sagedusega järgmised kõrvaltoimed: iiveldus ja oksendamine, alopeetsia, kõhulahtisus, väsimus, isutus, mukosiit, peavalu, kõha, nahalööve, valu rinnus, üldine nõrkus, kurguvalu, kõhukinnisus ja täpsustamata valu.

Filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel on kirjeldatud pöörduvat, annusest sõltuvat ja enamasti kergelt või mõõdukat laktaatdehüdrogenaasi (LDH) aktiivsuse, alkaalse fosfataasi aktiivsuse, seerumi kusi happesisalduse ja gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemist. Kirjeldatud muutused tekkisid vastavalt 50%, 35%, 25% ja 10% patsientidest.

Aeg-ajalt on ilmnunud mööduv ja ravi mittevajav vererõhu langus.

Teatatud on GvHD juhtudest ja surmajuhitudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud autoloogse luuüdi siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihäigusi ning vee ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Põhjuslikku seost filgrastiimiga ei ole tuvastatud.

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on väga harvadel juhtudel kirjeldatud naha vaskuliiti, mille tekkemehhanism ei ole teada.

Aeg-ajalt on kirjeldatud Sweet'i sündroomi (äge febrilne dermatoos) teket. Ent kuna märkimisväärne osa nendest patsientidest põdes leukeemiat, mida seostatakse Sweet'i sündroomi tekkega, ei ole põhjuslikku seost filgrastiimiga tuvastatud.

Üksikjuhtudel on kirjeldatud reumatoidartriidi ägenemist.

Filgrastiimravi saavatel kasvajatega patsientidel on teatatud pseudopodagra esinemisest.

Harva on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse pneumoonia, kopsuturse ja kopsuinfektsioonide tekkest, mille järgselt tekkis mõnedel juhtudel hingamispuudulikkus või täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Allergilised reaktsioonid: Teatatud on allergilist tüüpi reaktsioonide, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööbe, urtikaaria, angioödeemi, hingelduse ja hüpotensiooni tekkest filgrastiimiga ravitud patsientidel nii ravimi esmakordsel kui korduval manustamisel. Üldiselt esines seda sagedamini ravimi intravenoosel manustamisel. Mõnedel juhtudel viis korduv manustamine sümptomite taastekkeni, viidates põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel peab ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetama.

Sirprakulise aneemiaga patsientidel on üksikjuhtudel kirjeldatud sirprakulisi kriise (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine, kusi happesisalduse suurenemine
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Harv	Veresoonte kahjustus
	Aeg-ajalt	Kapillaaride lekke sündroom*
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Köha, kurguvalu
	Väga harv	Kopsuinfiltraadid
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Iiveldus/oksendamine
	Sage	Kõhukinnisus, isutus, kõhulahtisus, mukosiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga sage	GGT aktiivsuse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, nahalööve
	Väga harv	Sweet'i sündroom, naha vaskuliit
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Valu rinnus, lihas-skeleti valu
	Väga harv	Reumatoidartriidi ägenemine
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Väga harv	Uroloogilised häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Väsimus, üldine nõrkus
	Aeg-ajalt	Täpsustamata valu
	Väga harv	Allergiline reaktsioon

*Vt lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli kerge kuni mõõdukas mööduv lihas-skeleti valu. Leukotsütoosi (leukotsüüdid $> 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% doonoritest ning filgrastiimi ja leukafereseesi järgset mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$) täheldati 35% doonoritest.

Filgrastiimi saanud tervetel doonoritel on kirjeldatud mööduvat alkaalse fosfataasi, LDH, ASAT (aspartaataminotransferaasi) aktiivsuse ja seerumi kusi happesisalduse vähest suurenemist, mis ei avaldunud kliiniliselt.

Väga harva on kirjeldatud artriidinähtude ägenemist.

Väga harva on teatatud raskekujuliste allergiliste reaktsioonidele viitavatest sümptomitest.

Perifeerest verest separeeritud tüvirakkude doonoritega läbiviidud uuringutes on kirjeldatud peavalu juhtusid, mis olid tõenäoliselt seotud filgrastiimi manustamisega.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud üldjuhul asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi juhtudest (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgses faasis on väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (veriköha, kopsuhemorragia, kopsuinfiltraadid, düspnoe, hüpoksia) tervetel doonoritel (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	ASAT aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Väga sage	Peavalu
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt	Kapillaaride lekke sündroom*
<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihask-skeleti valu
	Aeg-ajalt	Reumatoidartriidi ägenemine
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt	Raskekujuline allergiline reaktsioon
*Vt lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.		

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Seoses filgrastiimi manustamisega raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele on kirjeldatud kõrvaltoimeid ning mõnel juhul on nende esinemissagedus aja jooksul vähenenud.

Kõige sagedasemad filgrastiimiga seotud kõrvaltoimed olid luuvälu ning üldine lihas-skeleti valu.

Kirjeldatud on ka põrna suurenemist, mis vähestel juhtudel võib olla progresseeruva iseloomuga, ning trombotsütopeeniat. Vahetult pärast ravi alustamist filgrastiimiga on kirjeldatud peavalu ja kõhulahtisust, tavaliselt alla 10% patsientidest. Kirjeldatud on ka aneemia ja ninaverejooksu juhtumeid.

Täheldatud on asümptomaatilist mööduvat seerumi kusi happesalduse, laktaatdehüdrogenaasi ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemist. Samuti on kirjeldatud mööduvat mõõdukat mittetühja kõhuga mõõdetud veresuhkru taseme langust.

Kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud filgrastiimraviga ja esinesid tüüpiliselt alla 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest, olid süstekoha reaktsioon, peavalu, hepatomegalia, liigesevalu, alopeetsia, osteoporoos ja lööve.

Pikaajalisel kasutamisel on 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest kirjeldatud naha vaskuliidi esinemist. Väga vähestel juhtudel on esinenud proteinuuriat/hematuuriat.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Aneemia, splenomegalia
	Sage	Trombotsütopeeniat
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Veresuhkru taseme langus, alkaalse fosfataasi ja LDH aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Väga sage	Ninaverejooks
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Hepatomegalia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, naha vaskuliit, süstekoha valu, lööve
<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihask-skeleti valu
	Sage	Osteoporoos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Hematuuria, proteinuuria

HIV-ga patsiendid

Kliinilistes uuringutes olid ainsateks filgrastiimi manustamisega järjekindlalt seotud kõrvaltoimeteks lihas-skeleti valu, eelkõige kerge kuni mõõdukas luuvalu ja lihasvalu. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane vähihaigetel kirjeldatuga.

Põrna suurenemist seostati filgrastiimraviga < 3% patsientidest. Kõikidel juhtudel oli põrna suurenemine arstliku läbivaatuse põhjal kerge kuni keskmise raskusega, kliiniliselt healoomulise kuluga ja ühelgi juhul ei diagnoositud hüpersplenismi ning ei olnud vajalik põrna eemaldamine. Põrna suurenemine on HIV-infektsiooniga patsientide puhul tavaliseks leiuks, mida esineb erinevas raskusastmes enamikel AIDSihaigetel. Seos filgrastiimraviga on ebaselge.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Põrna kahjustus
<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihask-skeleti valu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

G-CSF-i kasutamisel on turustusjärgselt teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloomulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitavatel või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Tavaliselt langeb filgrastiimravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniat stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Biograstim on sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Biograstim'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähese suurenemise võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimet produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeeniat ja febrilist neutropeeniat esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilist neutropeeniat kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselist tsütotoksilist kemoteraapiat tagasi manustada nii lisaks luuüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimalikku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust.

Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute meta-analüüsis, sealhulgas 9 prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 kontrollitud juhuga uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski või raviga seotud varajase suremuse osas.

GvHD ja raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt					
Publikatsioon	Uuringu aeg	N	Äge II-IV GvHD	Krooniline GvHD	TRM
Meta-analüüs (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)					
^b Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil					

Enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist võimaldab filgrastiimi kasutamine tervetel doonoritel tüvirakkude mobiliseerimiseks koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku kg retsiptendi kehakaalu kohta enamikelt doonoritelt pärast kahte leukaferesi. Tervetele doonoritele manustatakse subkutaanne annus 10 µg/kg ööpäevas 4...5 järjestikusel päeval.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga (raskekujuline kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste ja täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga suureneb püsivalt neutrofiilide absoluutarv perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka G-CSF puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

Biograstim'i efektiivsust ja ohutust on hinnatud randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringutes rinnanäärmevähi, kopsuvähi ja mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel. Raskekujulise neutropeenia kestuse ja febrilise neutropeenia esinemissageduse osas ei esinenud olulisi erinevusi Biograstim'i ja referentspreparaadi vahel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

196 terve vabatahtliku osalusega randomiseeritud, ühekordse annuse ühepoolsest pimedates, ristuva ülesehitusega uuringutes oli Biograstim'i farmakokineetiline profiil nii subkutaanse kui intravenoosse manustamise järgselt võrreldav referentspreparaadi omaga.

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii nahaaluse kui veenisisesel manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumist on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Filgrastiimi kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist. Filgrastiimi kontsentratsioon seerumis on annusega positiivses lineaarses sõltuvuses nii veenisisesel kui nahaalusel manustamise korral. Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8...16 tunni jooksul üle 10 ng/ml. Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

Vähihaigetel oli Biograstim'i ja referentspreparaadi farmakokineetiline profiil võrreldav nii ühekordse kui korduva subkutaanse manustamise puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja lokaalse taluvuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kroonilise toksilisuse prekliinilised uuringud on näidanud oodatud farmakoloogilisi toimeid, sealhulgas leukotsüütide arvu suurenemist, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, ekstramedullaarset hemopoeesi ja põrna suurenemist.

Rottidel ei täheldatud toimet isaste ja emaste loomade viljakusele või gestatsioonile. Rottide ja küülikutega läbi viidud uuringutest ei ole saadud tõendeid filgrastiimi teratogeensuse kohta. Küülikutel on täheldatud embrüo kaotuse esinemissageduse suurenemist, kuid väärarenguid ei ole leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Biograstim'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidilahusega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastikmaterjalidele, kui seda ei ole lahjendatud lõigus 6.6 kirjeldatud viisil.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Pärast lahjendamist: Lahjendatud infusioonilahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on demonstreeritud 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb preparaat ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on kasutamisele eelnevate säilitusaegade ja -tingimuste eest vastutav kasutaja ning need ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist süstel püsivalt ühendatud roostevabast terasest nõelaga koos kaitseseadisega või ilma kaitseseadiseta, nõelatorke ja süstla taaskasutuse vältimiseks.

Pakendis 1, 5 või 10 süstelit 0,8 ml lahusega või multipakendis 10 (2 x 5) süstelit 0,5 ml lahusega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Biograstim'i lahjendada glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses.

Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks kunagi olla väiksem kui 0,2 MIU (2 µg)/ml.

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MIU (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml.

Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MIU (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses lahjendatud Biograstim sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastimaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Biograstim ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski tõttu on Biograstim'i süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuriga ei mõjuta ebasoodsalt Biograstim'i stabiilsust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2008.

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuli 2013.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Leedu

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Germany

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusuandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusuande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biograstim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

1 süstel 0,5 ml

5 süstelit 0,5 ml

5 süstelit 0,5 ml, kaitseseadisega

10 süstelit 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/450/001 1 süstel
EU/1/08/450/002 5 süstelit
EU/1/08/450/004 10 süstelit
EU/1/08/450/009 5 süstelit, kaisteseadisega

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Biograstim 30 MIU/0,5 ml

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biograstim 48/0,8 ml MIU süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

1 süstel 0,8 ml

5 süstelit 0,8 ml

5 süstelit 0,8 ml, kaitseseadisega

10 süstelit 0,8 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/450/005 1 süstel
EU/1/08/450/006 5 süstelit
EU/1/08/450/008 10 süstelit
EU/1/08/450/010 5 süstelit, kaitseseadisega

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Biograstim 48 MIU/0,8 ml

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välimine pakend „Blue Box“-iga multipakenditel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biograstim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

Multipakend: 10 (kaks pakendit, kummaski viis) süstelit 0,5 ml.

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/450/003 2 x 5 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliline pakend „Blue Box“-iga multipakenditel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biograstim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

Multipakend: 10 (kaks pakendit, kummaski viis) süstelit 0,8 ml

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/450/007 2 x 5 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

KESKMISEL (VAHEPEALSEL) PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Multikartongpakend (ilma „Blue Box’ita“)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biograstim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

5 süstelit 0,5 ml. Multipakendi osa, mida ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/450/003 2 x 5 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Biograstim 30 MIU/0,5 ml

KESKMISEL (VAHEPEALSEL) PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Multikartongpakend (ilma „Blue Box’ita“)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Biograstim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

5 süstelit 0,8 ml. Multipakendi osa, mida ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/450/007 2 x 5 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Biograstim 48 MIU/0,8 ml

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Biograstim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

s.c.

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Biograstim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

s.c.

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Biograstim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus
Biograstim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Biograstim ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Biograstim'i kasutamist
3. Kuidas Biograstim'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Biograstim'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Teave ravimi ise süstimise kohta
8. Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

1. Mis ravim on Biograstim ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Biograstim

Biograstim sisaldab toimeainena filgrastiimi. Filgrastiim on biotehnoloogia abil *Escherichia coli*'ks nimetatud bakteris toodetud valk. See kuulub valkude rühma, mida nimetatakse tsütokiinideks ning see on väga sarnane kehaomasele valgule (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor [G-CSF]). Filgrastiim stimuleerib luuüdi (kude, kus toodetakse uusi vererakke) tootma rohkem vererakke, eriti teatud tüüpi valgevereliblesid. Valgevereliblel on tähtsad, kuna aitavad organismil nakkuste vastu võidelda.

Milleks Biograstim'i kasutatakse

Biograstim on kirjutatud teile arsti poolt selleks, et teie keha toodaks rohkem valgeid vereliblesid. Arst ütleb teile, miks teid Biograstim'iga ravitakse. Biograstim'i kasutatakse järgmiste haiguste puhul:

- keemiaravi,
- luuüdi siirdamine,
- raske krooniline neutropeenia (vere valgeliblede väike arv),
- neutropeenia HIV-nakkusega patsientidel,
- tüvirakkude mobiliseerumine perifeersesse verre (vereloome tüvirakkude doonorluseks).

2. Mida on vaja teada enne Biograstim'i kasutamist

Ärge kasutage Biograstim'i:

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Biograstim'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- kui teil tekib köha, palavik ja hingamisraskus. See võib olla kopsuhaiguse tagajärg (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on sirprakuline aneemia (päritud haigus, mida iseloomustavad sirbikujuulised vere punalibled);
- kui teil tekib valu vasakul ülakõhus või õlas (vt lõik „4 Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on teatud verehaigused (nt Kostmani sündroom, müelodüsplastiline sündroom, erinevad leukeemia tüübid);
- kui teil on osteoporoos. Arst võib korrapäraselt kontrollida teie luutihedust;
- kui te põete mis tahes muud haigust, eriti juhul, kui arvate end põdevat nakkushaigust.

Kui te lähete tegema luuülesvõtet, öelge oma arstile või meditsiiniõele, et saate Biograstim-ravi.

Kui teid ravitakse Biograstim´iga, tehakse teile regulaarselt vereanalüüsid, et kontrollida neutrofiilide ja teiste valgevereliblede arvu veres. See annab arstile teavet, kui hästi ravi toimib ning näitab ka seda, kas ravi on vaja jätkata.

Muud ravimid ja Biograstim

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge kasutage Biograstim´i 24 tundi enne või 24 tundi pärast kemoteeraapiat.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Biograstim´i ei ole rasedatel uuritud. Seetõttu võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit kasutada. Ei ole teada, kas filgrastiim eritub rinnapiima. Seetõttu võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete end väsinuna, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

Biograstim sisaldab sorbitooli ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) süstli kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Biograstim´i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on...

Biograstim´i kogus, mida te vajate sõltub haigusest, mille raviks te Biograstim´i saate, ning teie kehakaalust. Arst ütleb teile, millal tuleb Biograstim´i kasutamine lõpetada. Tavaline on Biograstim-ravi korduv saamine.

Biograstim ja keemiaravi

Tavaline annus on 0,5 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Näiteks kui te kaalute 60 kg, on teie ööpäevane annus 30 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU). Tavaliselt saate te oma esimese Biograstim´i annuse vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi. Ravi kestab tavaliselt umbes 14 päeva. Teatud haiguste ravi võib siiski kesta kauem kuni umbes kuu.

Biograstim ja luuüdi siirdamine

Tavaline algannus on 1 miljon rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Näiteks kui te kaalute 60 kg, on teie ööpäevane annus 60 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU). Esimene annus manustatakse tavaliselt vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi, kuid 24 tunni jooksul pärast luuüdi siirdamist. Arst kontrollib seejärel iga päev teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub ja et leida teile parim annus. Ravi lõpetatakse siis, kui teie vere valgeliblede hulk jõuab teatud numbrini.

Biograstim ja raske krooniline neutropeenia

Tavaline algannus on 0,5...1,2 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas ühekordse või jaotatud annusena. Arst kontrollib seejärel teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub ja et leida teile parim annus. Neutropeenia korral on vajalik pikaajaline ravi Biograstim'iga.

Biograstim ja neutropeenia HIV-nakkusega patsiendidel

Tavaline algannus on 0,1...0,4 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Arst kontrollib regulaarselt teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub. Kui valgevereliblede arv on normaliseerunud, võib olla võimalik manustada ravimit harvem kui üks kord ööpäevas. Arst jätkab regulaarselt vereanalüüside tegemist ning soovib teile parima annuse. Vajalikuks võib osutuda pikaajaline ravi Biograstim'iga, et säilitada valgevereliblede normaalset hulka.

Biograstim ja perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimine

Kui te annate tüvirakke iseenda jaoks, on tavaline annus 0,5...1 miljon rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Biograstim'iga kestab kuni 2 nädalat ning erandjuhtudel kauem. Arst teeb teile vereanalüüsi, et kindlaks määrata, millal on sobivaim aeg tüvirakkude kogumiseks.

Kui te olete tüviraku doonor kellelegi teisele, on tavaline annus on 1 miljon rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Biograstim'iga kestab 4...5 päeva.

Manustamisviis

Seda ravimit manustatakse süstetena kas intravenoosse infusioonina (i.v.) (tilgutiga) või subkutaanse (s.c.) süstena (nahaalusesse koesse).. Kui te saate seda ravimit nahaaluste süstetena, võib teie arst soovitada, et te õpiksite ära ise süstimise tehnika. Arst või meditsiiniõde õpetavad teid, kuidas seda teha. Ärge püüdke ravimit ilma vastava ettevalmistuseta endale ise süstida. Osa vajaminevast teabest leiate selle infolehe lõpust, kuid iga haiguse täpne ravi vajab tihedat koostööd oma arstiga.

Kui te kasutate Biograstim'i rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate Biograstim'i rohkem kui ette nähtud, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Biograstim'i kasutada

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Biograstim'i kasutamise

Rääkige oma arstiga enne Biograstim'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Olulised kõrvaltoimed

- Teatatud on allergilistest reaktsioonidest, nt nahalööve, kõrgenenud sügelevad alad nahal ja rasked allergilised reaktsioonid koos nõrkuse, vererõhu languse, hingamisraskuse ja näotursega. Kui te arvate, et teil esineb sellist tüüpi reaktsioon, lõpetage Biograstim'i süstimine ja pöörduge abi saamiseks otsekohe arsti poole.
- Teatatud on põrna suurenemisest ja põrnarebendi tekkejuhtudest. Mõned põrnarebendi juhud on lõppenud surmaga. Võtke otsekohe ühendust arstiga, kui teil tekib **valu vasakul ülakõhus või vasakus õlas**, kuna sellel võib olla seos põrnahaigusega.
- Köha, palavik ja raskendatud või valulik hingamine võivad olla kopsudega seotud raskete kõrvaltoimete, nt kopsupõletik ja äge respiratoorse distressi sündroom, nähud, mis võivad lõppeda surmaga. Kui teil on palavik või mõni nimetatud sümptomitest, on oluline kohe arsti poole pöörduda.
- Teavitage kohe oma arsti, kui teil on mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon: paistetus või tursed, millega seoses võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetus ja täitumistunne ning üldine väsimustunne; need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti. Need võivad olla sümptomid aeg-ajalt (kuni 1 inimesel 100-st) tekkivale seisundile, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks; see põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse ja vajab kiiresti arstiabi.
- Kui teil on sirprakuline aneemia, rääkige sellest kindlasti arstile enne Biograstim'i kasutamist. Mõnedel sirprakulise aneemiaga patsientidel on filgrastiimi manustamise tagajärjel tekkinud sirprakuline kriis.
- Filgrastiimi väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st) kõrvaltoime on luu- ja lihasvalu. Küsige oma arstilt, millist ravimit te võite võtta, et selle vastu abi saada.

Lisaks võivad teil esineda järgmised kõrvaltoimed:

Kasvajaga patsientidel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- mõningate maksa- ja vereensüümide sisalduse suurenemine, kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- iiveldus, oksendamine;
- valu rinnus;

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- peavalu;
- köha, valulik kurk;
- kõhukinnisus, söögiisu kaotus, kõhulahtisus, mukosiit (seedetrakti limaskestade valulik põletik ja haavandumine);
- juuste väljalangemine, lööve;
- väsimus, üldine nõrkus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- täpsustamata valu.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- veresoonte häired (mis võivad põhjustada valu, punetust ning jäsemete paistetust).

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000st):

- veresoonte põletik, tihti koos lööbega nahal: ploomikarva kõrgenenud ja valulikud haiguskolded jäsemetel (mõnikord näol ja kaelal) koos palavikuga (Sweet'i sündroom);
- reumaatiliste haiguste süvenemine;
- valu või raskused urineerimisel.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- siirdatud luuüdi äratõukereaktsioon;
- mööduv madal vererõhk;
- liigeste valu ja paistetus sarnaselt podagrale.

Tervetel tüvirakkude doonoritel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- valgeliblede arvu tõus; vereliistakute arvu vähenemine veres, mis suurendab veritsuse või sinikate tekke riski;
- peavalu.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- mõnede vereensüümide sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- mõningate maksaensüümide sisalduse suurenemine, kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- reumaatiliste haiguste süvenemine.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- köha, palavik, hingamisraskused või vere köhimine.

Raske kroonilise neuropaatiaga patsientidel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- punaliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks ning põhjustada väsimust või õhupuudust;
- vere glükoositaseme langus; mõnede vereensüümide sisalduse suurenemine; kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- ninaverejooks.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- vereliistakute arvu vähenemine veres, mis suurendab veritsuse või sinikate tekke riski;
- peavalu;
- kõhulahtisus;
- suurenenud maks;
- juuste väljalangemine; veresoonte põletik, tihti koos lööbega nahal; valu süstimiskohal; lööve;
- luude kaltsiumisisalduse vähenemine, liigeste valu.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- veri uriinis, valk uriinis

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Biogristim'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja süstelil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate hägusust või osakesi selles.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Biograstim sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 mikrogrammi) filgrastiimi.
Biograstim 30 MIU/0,5 ml: Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s lahuses.
Biograstim 48 MIU/0,8 ml: Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s lahuses.
- Muud koostisosad on naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas Biograstim välja näeb ja pakendi sisu

Biograstim on süste- või infusioonilahus eeltäidetud süstelis koos kaitseseadisega või ilma kaitseseadeldiseta. Biograstim on selge ja värvitu lahus. Iga süstel sisaldab kas 0,5 ml või 0,8 ml süstelahust.

Biograstimi on saadaval pakendites 1, 5 või 10 süstelit või multipakendites, milles on 10 (2 x 5) süstelit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Teave ravimi ise süstimise kohta

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Biograstim'i ise süstida. Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse. Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või õe poole.

On oluline, et te viskate kasutatud süstetid torkekindlasse konteinerisse.

Kuidas Biograstim'i endale ise süstida?

Te peate ravimit süstima nahaalusesse koesse. Seda nimetatakse nahaaluseks ehk subkutaanseks süsteks. Süstima peab iga päev umbes samal kellaajal.

Vajalikud vahendid

Endale nahaaluse süste tegemiseks vajate te:

- Biograstim'i süstel,
- alkoholitampoonid või muud taolised,
- torkekindel konteiner selleks, et saaksite kasutatud süsteli ohutult ära visata (plastikkonteiner, mille saab haiglast või apteegist), et saaksite kasutatud süstelid hävitada ohutult.

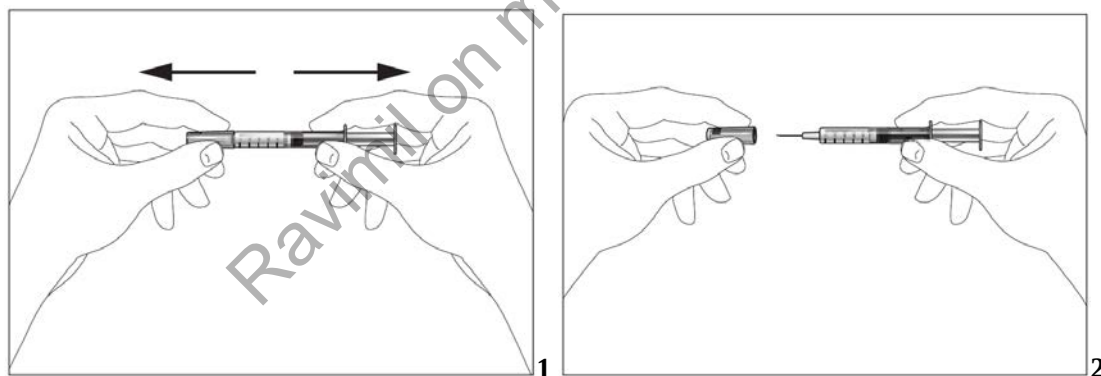
Mida tuleb teha enne Biograstim'i nahaalust süstimist?

1. Püüdke endale ravimit süstida iga päev ligikaudu samal kellaajal.
2. Võtke Biograstim'i süstel külmkapist välja.
3. Kontrollige kõlblikkusaega süsteli sildil (EXP). Ärge kasutage ravimit, kui sildile märgitud kuu viimane päev on möödas.
4. Kontrollige Biograstim'i väljanägemist. See peab olema selge ja värvitu vedelik. Kui selles on osakesi, ei tohi te seda kasutada.
5. Et süstimine oleks mugavam, laske süstel 30 minutit seista, et see saavutaks toatemperatuuri, või hoidke seda mõned minutid ettevaatlikult käes. Ärge soojendage Biograstim'i muul viisil (näiteks ärge pange seda mikrolaineahju või kuuma vette).
6. **Ärge** eemaldage süstelilt katet enne, kui olete valmis süstima.
7. **Peske korralikult käed.**
8. Leidke mugav, hästi valgustatud koht ja pange kõik vajalik käeulatusse valmis (Biograstim'i süstel, alkoholitampoonid ja torkekindel konteiner).

Kuidas Biograstim'i süstimine ette valmistada?

Enne Biograstim'i süstimist peate tegema järgmist:

1. Hoidke kinni süsteli silindrist ja eemaldage ilma keeramata ettevaatlikult nõela kate. Tõmmake otse, nagu on näidatud piltidel 1 ja 2. Ärge puutuge nõela ega suruge kolbi.

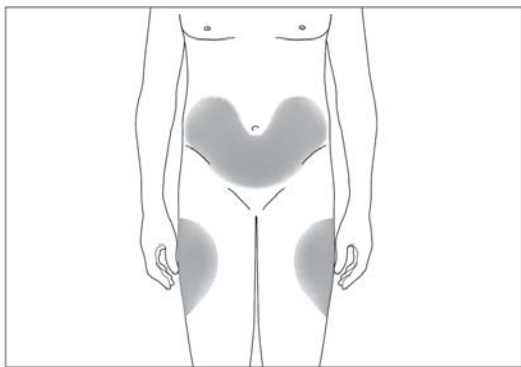


2. Te võite märgata süstelis väikest õhumulli. Õhumullide olemasolu korral koputage sõrmedega tasakesi vastu süstelit, kuni õhumullid tõusevad süsteli ülaossa. Hoidke süstelit suunaga ülespoole ja eemaldage kolbi surudes kogu õhk süstelist.
3. Süsteli silindril on skaala. Suruge kolb kuni numbrini (ml) süstelil, mis vastab arsti poolt määratud Biograstim'i annusele.
4. Kontrollige uuesti, kas süstelis on õige annus.
5. Nüüd võite süstelit kasutada.

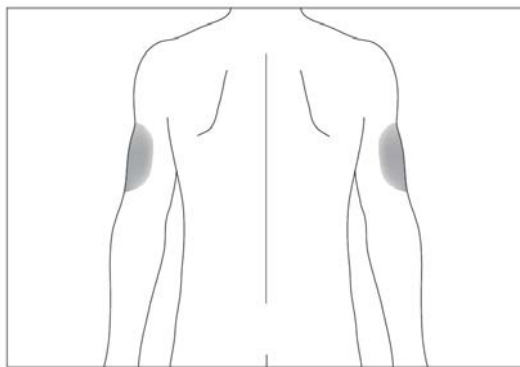
Kuhu tuleb ravimit süstida?

Endale süstimiseks sobivaimad kohad on:

- reite eespind ja
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus (vt pilt 3).



3



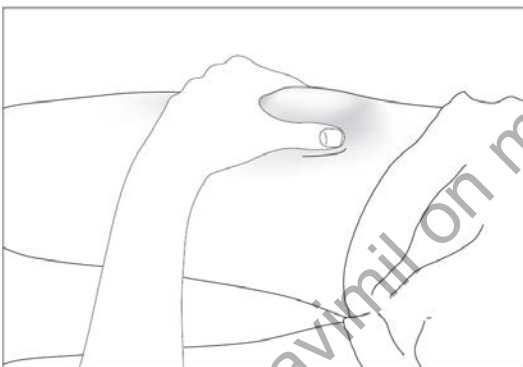
4

Kui teid süstib keegi teine, võib süstimiseks kasutada ka õlavart (vt pilt 4).

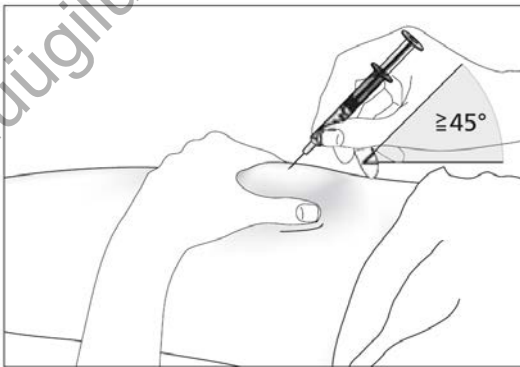
Parem on muuta iga päev süstekohta, et üks koht ei muutuks valusaks.

Kuidas süstida?

1. Desinfitseerige alkoholitampooniga nahk ning võtke nahk ilma pigistamata pöidla ja nimetissõrme vahele (vt pilt 5).
2. Suruge nõel täies ulatuses naha sisse, nagu õde või arst on näidanud (vt pilt 6).
3. Tõmmake süstelikolbi veidi tagasi et kontrollida seda, et te ei tabanud veresoont. Kui süstelisse ilmub veri, eemaldage nõel ja süstige teise kohta.
4. Süstige ravimit aeglaselt ja ühtlaselt, hoides nahka kogu aeg sõrmede vahel.
5. Süstige ainult arsti poolt määratud annus.
6. Pärast vedeliku süstimist eemaldage nõel ja laske nahk sõrmede vahelt lahti.
7. Kasutage iga süstelit ainult üheks süstimiseks. Ärge kasutage süstelisse alles jäänud ravimit.



5



6

Pidage meeles

Kui teil on raskusi, ärge kartke pöörduda abi või nõu saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kasutatud süstelite hävitamine

- Ärge pange kasutatud nõeltele katet tagasi.
- Pange kasutatud süstetid torkekindlasse konteinerisse ning hoidke konteinerit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hävitage täis konteiner vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhiste.
- Ärge pange kasutatud süstleid kunagi tavalisse prügikonteinerisse.

8. Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Biograstim ei sisalda säilitusaineid. Mikrobioloogilise saastumise ärahoidmiseks on Biograstim'i süstetid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuridega ei mõjuta Biograstim'i stabiilsust.

Biograstim'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahusega. Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, v.a. allpool nimetatud ravimitega. Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda plastik- ja klaasmaterjalidel, v.a. lahjendatult kui lahustada vastavalt alltoodud insturuktsioonile.

Vajadusel saab Biograstim'i lahjendada 50 mg/ml (5%-s) glükoosis infusioonilahuseks. Kunagi ei ole soovitatav valmistada lahust lõppkontsentratsiooni alla 0,2 MIU (2 µ/ml). Lahust tuleb enne kasutamist hinnata visuaalsel. Kasutada tohib ainult selgeid, ilma osakesteta lahuseid. Patsientidel, keda on ravitud lahjendustega alla 1,5 MIU (15 µ/ml) filgrastiimi ml kohta tuleb lahusesse lisada inimese seerumi albumiini (HSA) niipalju, et saavutada lõppkontsentratsioon 2 mg/ml.

Näide: Süste lõppmahu korral 20 ml, milles filgrastiimi annus on alla 30 MIU (300 µg), tuleb lisada 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiinilahust. Kui seda lahjendada 50 mg/ml (5%-s) glükoosiinfusioonilahuses, siis sobib saadakse infusioon. Biograstim sobib kokku klaasi ja mitmete plastikmaterjalidega nagu PVC, polüolefiin (polüpropüleen ja polüetüleen) ja polüpropüleen.

Pärast lahjendamist: lahjendatud infusiooni lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus säilib 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C külmkapis hoituna (2-8°C juures). Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab kõlblikkusaja ja säilitamistingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see ei ületa tavaliselt 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Biograstim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Biograstim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Biograstim ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Biograstim'i kasutamist
3. Kuidas Biograstim'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Biograstim'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Teave ravimi ise süstimise kohta
8. Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

1. Mis ravim on Biograstim ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Biograstim

Biograstim sisaldab toimeainena filgrastiimi. Filgrastiim on biotehnoloogia abil *Escherichia coli*'ks nimetatud bakteris toodetud valk. See kuulub valkude rühma, mida nimetatakse tsütokiinideks ning see on väga sarnane kehaomasele valgule (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor [G-CSF]). Filgrastiim stimuleerib luuüdi (kude, kus toodetakse uusi vererakke) tootma rohkem vererakke, eriti teatud tüüpi valgevereliblesid. Valgeverelibleid on tähtsad, kuna aitavad organismil nakkuste vastu võidelda.

Milleks Biograstim'i kasutatakse

Biograstim on kirjutatud teile arsti poolt selleks, et teie keha toodaks rohkem valgeid vereliblesid. Arst ütleb teile, miks teid Biograstim'iga ravitakse. Biograstim'i kasutatakse järgmiste haiguste puhul:

- keemiaravi,
- luuüdi siirdamine,
- raske krooniline neutropeenia (vere valgeliblede väike arv),
- neutropeenia HIV-nakkusega patsientidel,
- tüvirakkude mobiliseerumine perifeersesse verre (vereloome tüvirakkude doonorluseks).

2. Mida on vaja teada enne Biograstim'i kasutamist

Ärge kasutage Biograstim'i:

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Biograstim'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- kui teil tekib köha, palavik ja hingamisraskus. See võib olla kopsuhaiguse tagajärg (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on sirprakuline aneemia (päritud haigus, mida iseloomustavad sirbikujuulised vere punalibled);
- kui teil tekib valu vasakul ülakõhus või õlas (vt lõik „4 Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on teatud verehaigused (nt Kostmani sündroom, müelodüsplastiline sündroom, erinevad leukeemia tüübid);
- kui teil on osteoporoos. Arst võib korrapäraselt kontrollida teie luutihedust;
- kui te põete mis tahes muud haigust, eriti juhul, kui arvate end põdevat nakkushaigust.

Kui te lähete tegema luuülesvõtet, öelge oma arstile või meditsiiniõele, et saate Biograstim-ravi.

Kui teid ravitakse Biograstim´iga, tehakse teile regulaarselt vereanalüüsid, et kontrollida neutrofiilide ja teiste valgevereliblede arvu veres. See annab arstile teavet, kui hästi ravi toimib ning näitab ka seda, kas ravi on vaja jätkata.

Muud ravimid ja Biograstim

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge kasutage Biograstim´i 24 tundi enne või 24 tundi pärast kemoteeraapiat.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Biograstim´i ei ole rasedatel uuritud. Seetõttu võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit kasutada.

Ei ole teada, kas filgrastiim eritub rinnapiima. Seetõttu võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete end väsinuna, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

Biograstim sisaldab sorbitooli ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) süstli kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Biograstim´i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on...

Biograstim´i kogus, mida te vajate sõltub haigusest, mille raviks te Biograstim´i saate, ning teie kehakaalust. Arst ütleb teile, millal tuleb Biograstim´i kasutamine lõpetada. Tavaline on Biograstim-ravi korduv saamine.

Biograstim ja keemiaravi

Tavaline annus on 0,5 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas.

Näiteks kui te kaalute 60 kg, on teie ööpäevane annus 30 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU).

Tavaliselt saate te oma esimese Biograstim´i annuse vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi. Ravi kestab tavaliselt umbes 14 päeva. Teatud haiguste ravi võib siiski kesta kauem kuni umbes kuu.

Biograstim ja luuüdi siirdamine

Tavaline algannus on 1 miljon rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Näiteks kui te kaalute 60 kg, on teie ööpäevane annus 60 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU). Esimene annus manustatakse tavaliselt vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi, kuid 24 tunni jooksul pärast luuüdi siirdamist. Arst kontrollib seejärel iga päev teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub ja et leida teile parim annus. Ravi lõpetatakse siis, kui teie vere valgeliblede hulk jõuab teatud numbrini.

Biograstim ja raske krooniline neutropeenia

Tavaline algannus on 0,5...1,2 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas ühekordse või jaotatud annusena. Arst kontrollib seejärel teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub ja et leida teile parim annus. Neutropeenia korral on vajalik pikaajaline ravi Biograstim'iga.

Biograstim ja neutropeenia HIV-nakkusega patsiendidel

Tavaline algannus on 0,1...0,4 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Arst kontrollib regulaarselt teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub. Kui valgevereliblede arv on normaliseerunud, võib olla võimalik manustada ravimit harvem kui üks kord ööpäevas. Arst jätkab regulaarselt vereanalüüside tegemist ning soovib teile parima annuse. Vajalikuks võib osutada pikaajaline ravi Biograstim'iga, et säilitada valgevereliblede normaalset hulka.

Biograstim ja perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimine

Kui te annate tüvirakke iseenda jaoks, on tavaline annus 0,5...1 miljon rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Biograstim'iga kestab kuni 2 nädalat ning erandjuhtudel kauem. Arst teeb teile vereanalüüsi, et kindlaks määrata, millal on sobivaim aeg tüvirakkude kogumiseks.

Kui te olete tüviraku doonor kellelegi teisele, on tavaline annus on 1 miljon rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Biograstim'iga kestab 4...5 päeva.

Manustamisviis

Seda ravimit manustatakse süstetena kas intravenoosse infusioonina (i.v.) (tilgutiga) või subkutaanse (s.c.) süstena (nahaalusesse koesse). Kui te saate seda ravimit nahaaluste süstetena, võib teie arst soovitada, et te õpiksite ära ise süstimise tehnika. Arst või meditsiiniõde õpetavad teid, kuidas seda teha. Ärge püüdke ravimit ilma vastava ettevalmistuseta endale ise süstida. Osa vajaminevast teabest leiate selle infolehe lõpust, kuid iga haiguse täpne ravi vajab tihedat koostööd oma arstiga.

Kui te kasutate Biograstim'i rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate Biograstim'i rohkem kui ette nähtud, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Biograstim'i kasutada

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Biograstim'i kasutamise

Rääkige oma arstiga enne Biograstim'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Olulised kõrvaltoimed

- Teatatud on allergilistest reaktsioonidest, nt nahalööve, kõrgeenenud sügelevad alad nahal ja rasked allergilised reaktsioonid koos nõrkuse, vererõhu languse, hingamisraskuse ja näotursega. Kui te arvate, et teil esineb sellist tüüpi reaktsioon, lõpetage Bioograstim'i süstimine ja pöörduge abi saamiseks otsekohe arsti poole.
- Teatatud on põrna suurenemisest ja põrnarebendi tekkejuhtudest. Mõned põrnarebendi juhud on lõppenud surmaga. Võtke otsekohe ühendust arstiga, kui teil tekib **valu vasakul ülakõhus või vasakus õlas**, kuna sellel võib olla seos põrnahaigusega.
- Köha, palavik ja raskendatud või valulik hingamine võivad olla kopsudega seotud raskete kõrvaltoimete, nt kopsupõletik ja äge respiratoorse distressi sündroom, nähud, mis võivad lõppeda surmaga. Kui teil on palavik või mõni nimetatud sümptomitest, on oluline kohe arsti poole pöörduda.
- Teavitage kohe oma arsti, kui teil on mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon: paistetus või tursed, millega seoses võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetus ja täitumistunne ning üldine väsimustunne; need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti. Need võivad olla sümptomid aeg-ajalt (kuni 1 inimesel 100-st) tekkivale seisundile, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks; see põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse ja vajab kiiresti arstiabi.
- Kui teil on sirprakuline aneemia, rääkige sellest kindlasti arstile enne Biograstim'i kasutamist. Mõnedel sirprakulise aneemiaga patsientidel on filgrastiimi manustamise tagajärjel tekkinud sirprakuline kriis.
- Filgrastiimi väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st) kõrvaltoime on luu- ja lihasvalu. Küsige oma arstilt, millist ravimit te võite võtta, et selle vastu abi saada.

Lisaks võivad teil esineda järgmised kõrvaltoimed:

Kasvajaga patsientidel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- mõningate maksa- ja vereensüümide sisalduse suurenemine, kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- iiveldus, oksendamine;
- valu rinnus;

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- peavalu;
- köha, valulik kurk;
- kõhukinnisus, söögiisu kaotus, kõhulahtisus, mukosiit (seedetrakti limaskestade valulik põletik ja haavandumine);
- juuste väljalangemine, lööve;
- väsimus, üldine nõrkus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- täpsustamata valu.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- veresoonte häired (mis võivad põhjustada valu, punetust ning jäsemete paistetust).

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000st):

- veresoonte põletik, tihti koos lööbega nahal: ploomikarva kõrgeenenud ja valulikud haiguskolded jäsemetel (mõnikord näol ja kaelal) koos palavikuga (Sweet'i sündroom);
- reumaatiliste haiguste süvenemine;
- valu või raskused urineerimisel.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- siirdatud luuüdi äratõukereaktsioon;
- mööduv madal vererõhk;
- liigeste valu ja paistetus sarnaselt podagrale.

Tervetel tüvirakkude doonoritel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- valgeliblede arvu tõus; vereliistakute arvu vähenemine veres, mis suurendab veritsuse või sinikate tekke riski;
- peavalu.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- mõnede vereensüümide sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- mõningate maksaensüümide sisalduse suurenemine, kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- reumaatiliste haiguste süvenemine.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- köha, palavik, hingamisraskused või vere köhimine.

Raske kroonilise neuropaatiaga patsientidel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- punaliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks ning põhjustada väsimust või õhupuudust;
- vere glükoositaseme langus; mõnede vereensüümide sisalduse suurenemine; kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- ninaverejooks.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- vereliistakute arvu vähenemine veres, mis suurendab veritsuse või sinikate tekke riski;
- peavalu;
- kõhulahtisus;
- suurenenud maks;
- juuste väljalangemine; veresoonte põletik, tihti koos lööbega nahal; valu süstimiskohal; lööve;
- luude kaltsiumisisalduse vähenemine, liigeste valu.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- veri uriinis, valk uriinis

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Biogristim'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja süstelil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate hägusust või osakesi selles.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Biograstim sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 mikrogrammi) filgrastiimi.
Biograstim 30 MIU/0,5 ml: Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s lahuses.
Biograstim 48 MIU/0,8 ml: Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s lahuses.
- Muud koostisosad on naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas Biograstim välja näeb ja pakendi sisu

Biograstim on süste- või infusioonilahus eeltäidetud süstelis koos kaitseseadisega või ilma kaitseseadeldiseta. Biograstim on selge ja värvitu lahus. Iga süstel sisaldab kas 0,5 ml või 0,8 ml süstelahust.

Biograstimi on saadaval pakendites 1, 5 või 10 süstelit või multipakendites, milles on 10 (2 x 5) süstelit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Teave ravimi ise süstimise kohta

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Biograstim'i ise süstida. Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse. Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või õe poole.

On oluline, et te viskate kasutatud süstetid torkekindlasse konteinerisse.

Kuidas Biograstim'i endale ise süstida?

Te peate ravimit süstima nahaalusesse koesse. Seda nimetatakse nahaaluseks ehk subkutaanseks süsteks. Süstima peab iga päev umbes samal kellaajal.

Vajalikud vahendid

Endale nahaaluse süste tegemiseks vajate te:

- Biograstim'i süstel,
- alkoholitampoonid või muud taolised,
- torkekindel konteiner selleks, et saaksite kasutatud süsteli ohutult ära visata (plastikkonteiner, mille saab haiglast või apteegist), et saaksite kasutatud süstelid hävitada ohutult.

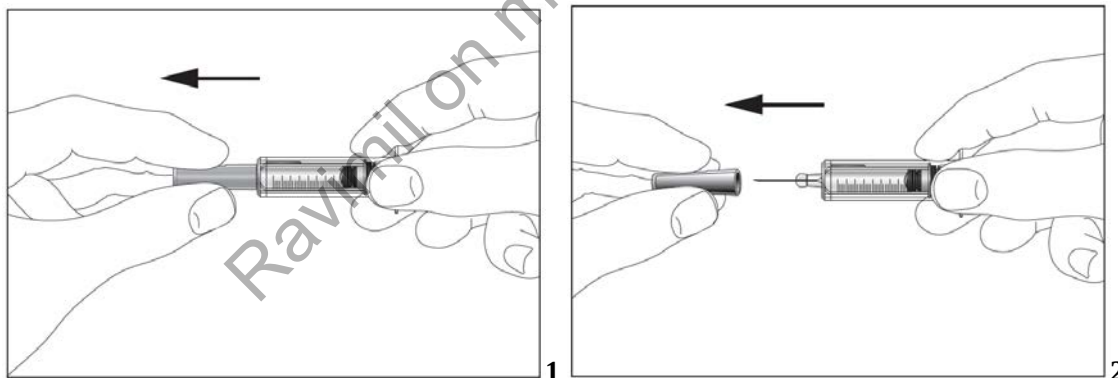
Mida tuleb teha enne Biograstim'i nahaalust süstimist?

1. Püüdke endale ravimit süstida iga päev ligikaudu samal kellaajal.
2. Võtke Biograstim'i süstel külmkapist välja.
3. Kontrollige kõlblikkusaega süsteli sildil (EXP). Ärge kasutage ravimit, kui sildile märgitud kuu viimane päev on möödas.
4. Kontrollige Biograstim'i väljanägemist. See peab olema selge ja värvitu vedelik. Kui selles on osakesi, ei tohi te seda kasutada.
5. Et süstimine oleks mugavam, laske süstel 30 minutit seista, et see saavutaks toatemperatuuri, või hoidke seda mõned minutid ettevaatlikult käes. Ärge soojendage Biograstim'i muul viisil (näiteks ärge pange seda mikrolaineahju või kuuma vette).
6. **Ärge** eemaldage süstelilt katet enne, kui olete valmis süstima.
7. **Peske korralikult käed.**
8. Leidke mugav, hästi valgustatud koht ja pange kõik vajalik käeulatusse valmis (Biograstim'i süstel, alkoholitampoonid ja torkekindel konteiner).

Kuidas Biograstim'i süstimine ette valmistada?

Enne Biograstim'i süstimist peate tegema järgmist:

1. Hoidke kinni süsteli silindrist ja eemaldage ilma keeramata ettevaatlikult nõela kate. Tõmmake otse, nagu on näidatud piltidel 1 ja 2. Ärge puutuge nõela ega suruge kolbi.

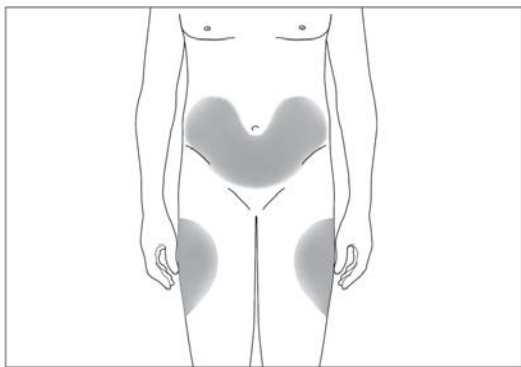


2. Te võite märgata süstelis väikest õhumulli. Õhumullide olemasolu korral koputage sõrmedega tasakesi vastu süstelit, kuni õhumullid tõusevad süsteli ülaossa. Hoidke süstelit suunaga ülespoole ja eemaldage kolbi surudes kogu õhk süstelist.
3. Süsteli silindril on skaala. Suruge kolb kuni numbrini (ml) süstelil, mis vastab arsti poolt määratud Biograstim'i annusele.
4. Kontrollige uuesti, kas süstelis on õige annus.
5. Nüüd võite süstelit kasutada.

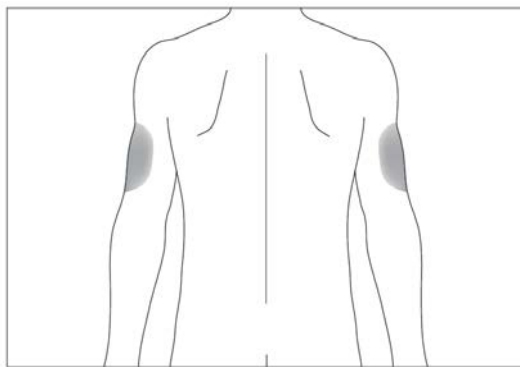
Kuhu tuleb ravimit süstida?

Endale süstimiseks sobivaimad kohad on:

- reite eespind ja
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus (vt pilt 3).



3



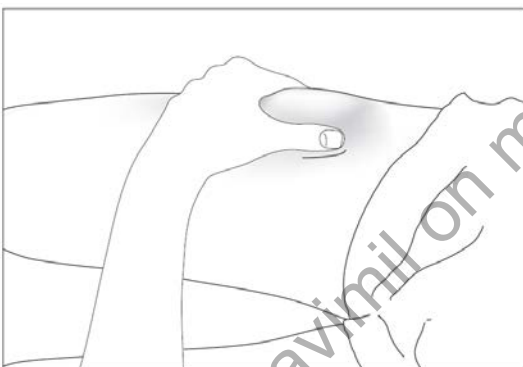
4

Kui teid süstib keegi teine, võib süstimiseks kasutada ka õlavart (vt pilt 4).

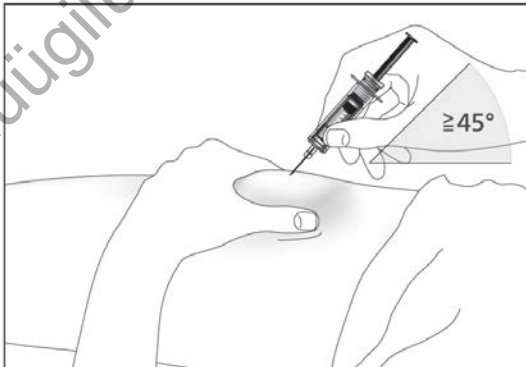
Parem on muuta iga päev süstekohta, et üks koht ei muutuks valusaks.

Kuidas süstida?

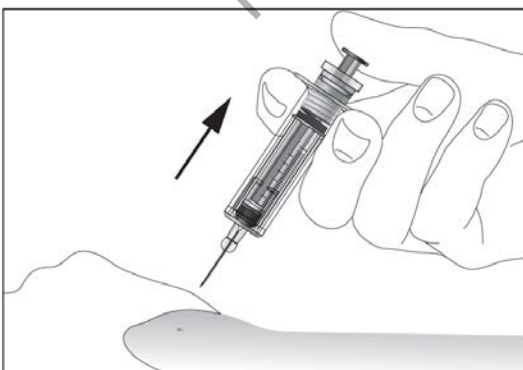
1. Desinfitseerige alkoholitampooniga nahk ning võtke nahk ilma pigistamata pöidla ja nimetissõrme vahele (vt pilt 5).
2. Suruge nõel täies ulatuses naha sisse, nagu õde või arst on näidanud (vt pilt 6).
3. Tõmmake süstelikolbi veidi tagasi et kontrollida seda, et te ei tabanud veresoont. Kui süstelisse ilmub veri, eemaldage nõel ja süstige teise kohta.
4. Süstige ravimit aeglaselt ja ühtlaselt, hoides nahka kogu aeg sõrmede vahel.
5. Süstige ainult arsti poolt määratud annus.
6. Pärast vedeliku süstimist eemaldage nõel ja laske nahk sõrmede vahelt lahti.
7. Kasutage iga süstelit ainult üheks süstimiseks. Ärge kasutage süstelisse alles jäänud ravimit.



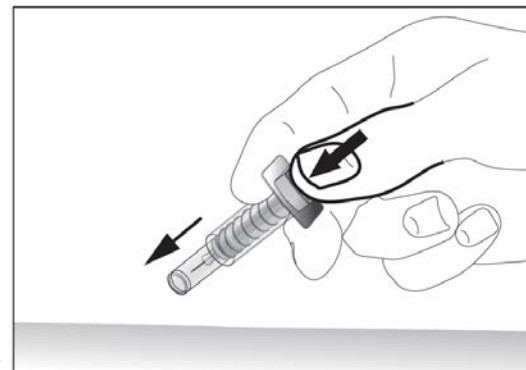
5



6



7.



8

Pidage meeles

Kui teil on raskusi, ärge kartke pöörduda abi või nõu saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kasutatud süstelite hävitamine

- Ärge pange kasutatud nõeltele katet tagasi.

- Pange kasutatud süstetid torkekindlasse konteinerisse ning hoidke konteinerit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hävitage täis konteiner vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhiste.
- Ärge pange kasutatud süstleid kunagi tavalisse prügikonteinerisse.

8. Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Biograstim ei sisalda säilitusaineid. Mikrobioloogilise saastumise ärahoidmiseks on Biograstim'i süstetid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuridega ei mõjuta Biograstim'i stabiilsust.

Biograstim'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahusega. Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, v.a. allpool nimetatud ravimitega. Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda plastik- ja klaasmaterjalidel, v.a. lahjendatult kui lahustada vastavalt alltoodud insturuktsioonile.

Vajadusel saab Biograstim'i lahjendada 50 mg/ml (5%-s) glükoosis infusioonilahuseks. Kunagi ei ole soovitatav valmistada lahust lõppkontsentratsiooni alla 0,2 MIU (2 µ/ml). Lahust tuleb enne kasutamist hinnata visuaalsel. Kasutada tohib ainult selgeid, ilma osakesteta lahuseid.

Patsientidel, keda on ravitud lahjendustega alla 1,5 MIU (15 µ/ml) filgrastiimi ml kohta tuleb lahusesse lisada inimese seerumi albumiini (HSA) niipalju, et saavutada lõppkontsentratsioon 2 mg/ml.

Näide:Süste lõppmahu korral 20 ml, milles filgrastiimi annus on alla 30 MIU (300 µg), tuleb lisada 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust. Kui seda lahjendada 50 mg/ml (5%-s) glükoosiinfusioonilahuses, siis sobib saadakse infusioon. Biograstim sobib kokku klaasi ja mitmete plastikmaterjalidega nagu PVC, polüolefiin (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleen.

Pärast lahjendamist: lahjendatud infusiooni lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus säilib 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C külmkapis hoituna (2-8°C juures). Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab kõlblikkusaja ja säilitamistingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see ei ületa tavaliselt 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.