

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biograstim 30 millió NE/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos injekció vagy infúzió milliliterenként 60 millió nemzetközi egység [NE] (600 µg) filgrasztimot tartalmaz.

Minden egyes előretöltött fecskendő 30 millió NE (300 µg) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml oldatos injekcióban vagy infúzióban.

A filgrasztimot (rekombináns metionil humán granulocita-kolónia stimuláló faktor) *Escherichia coli* K802 baktérium törzsben, rekombináns DNS technológiával állítják elő.

Ismert hatású segédanyag:
50 mg szorbit milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció vagy infúzió.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Biograstim a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallt a rosszindulatú folyamatok (a krónikus myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt a szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél, valamint a neutropenia időtartamának csökkentésére javallt azon myeloablatív terápiában, majd ezt követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél, akiknél figyelembe kell venni a hosszan tartó, súlyos neutropenia fokozott kockázatát. A filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló.

A Biograstim a perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC) mobilizálására is javallt.

Súlyos kongenitális, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő felnőtt és gyermek betegek esetében, akiknek abszolút neutrofilszáma $\leq 0,5 \times 10^9/l$, és akik anamnézisében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek, a Biograstim hosszú távú alkalmazása a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére javasolt.

A Biograstim előrehaladott HIV fertőzésben szenvedő betegeknél a tartós neutropenia (abszolút neutrofilszám kevesebb vagy egyenlő $1,0 \times 10^9/l$) kezelésére, a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentésére javallt, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem megfelelőek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Speciális követelmények

A filgrasztim-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal való együttműködésben adható, ahol megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a granulocita-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF) végzett kezelések, illetve a hematológia terén, és ahol megfelelő diagnosztikai lehetőségek állnak rendelkezésre. A mobilizáció és apheresis eljárásokat ezen a szakterületen bizonyítottan megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai-hematológiai centrumokkal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoetikus progenitor sejtek monitorozása korrekt módon elvégezhető.

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim javasolt dózisa 0,5 millió NE (5 µg)/kg/nap. A filgrasztim első dózisa nem adható a citotoxikus kemoterápia utáni 24 órán belül. A filgrasztim alkalmazható naponta beadott szubkután injekció, vagy ugyancsak naponta, 30 perc alatt beadott intravénás infúzió formájában 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióban hígítva (a hígításra vonatkozó utasításokat lásd 6.6 pont).

A legtöbb esetben a szubkután beadási mód részesül előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek a többszörös dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön. Randomizált klinikai vizsgálatokban 23 millió NE (230 µg)/m²/nap (4,0-8,4 µg/kg/nap) szubkután beadott dózisokat alkalmaztak.

A filgrasztimot naponta kell adni mindaddig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszámon túljutva a neutrofilszám normalizálódik. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy az ezeknek a feltételeknek megfelelő kezelési időtartam akár 14 nap is lehet. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózisától és ütemezésétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a filgrasztim terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a filgrasztim adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várható legalacsonyabb számról emelkedni nem kezd, és el nem éri a normál értéket. Nem ajánlott a filgrasztim-terápiát idő előtt, a várható legalacsonyabb neutrofilszám elérését megelőzően abbahagyni.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegek

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa 1,0 millió NE (10 µg)/kg/nap 30 perces vagy 24 órás intravénás infúzióban, vagy 1,0 millió NE (10 µg)/kg/nap folyamatos, 24 órás szubkután infúzióban adva. A filgrasztimot 20 ml, 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos infúzióban kell feloldani (a hígításra vonatkozó utasításokat lásd 6.6 pont).

A filgrasztim első dózisa nem adható be a citotoxikus terápiát vagy a csontvelő infúziót követő 24 órán belül.

Amint a neutrofilszám túljutott a legalacsonyabb értéken, a filgrasztim napi dózisát a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

Neutrofilszám	Filgrasztim dózis beállítása
> 1,0 × 10 ⁹ /l három egymást követő napon keresztül	Az adag 0,5 millió NE (5 µg)/kg/nap dózissra csökkentendő
Ezt követően, ha az abszolút neutrofilszám > 1,0 × 10 ⁹ /l marad további három napon át	A filgrasztim-kezelést fel kell függeszteni
Amennyiben az abszolút neutrofilszám < 1,0 × 10 ⁹ /l értékre csökken a kezelési periódus alatt, a filgrasztim adagját a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni.	

PBPC mobilizálására mieloszuppresszív vagy myeloablatív terápia után autológ perifériás vér progenitor sejt transzplantáción áteső betegeknél

Az egyedül alkalmazott filgrasztim PBPC mobilizáláshoz ajánlott dózisa 1,0 millió NE (10 µg)/kg/nap, 24 órás folyamatos szubkután infúzióban vagy naponta egyszer szubkután adott injekcióban 5-7 egymást követő napon át. Infúziókhöz a filgrasztimot 20 ml 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos infúzióban kell feloldani (a hígításra vonatkozó utasításokat lásd 6.6 pont). A leukapheresis időzítése: 1 vagy 2 leukapheresis az 5. és 6. napon gyakran elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat szükségessé. A filgrasztim adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A filgrasztim ajánlott dózisa mieloszuppresszív kemoterápiát követő PBPC mobilizáláshoz 0,5 millió NE (5 µg)/kg/nap, naponta adva szubkután injekcióban, a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve, egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám visszatér a normális tartományba. A leukapheresist abban a periódusban célszerű végezni, amikor az abszolút neutrofilszám $< 0,5 \times 10^9/l$ -ről $> 5,0 \times 10^9/l$ -re emelkedik. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése javasolt.

PBPC mobilizálására normál donorokon allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

Normál donorokon végzett PBPC mobilizáció céljából a filgrasztimot 1,0 millió NE (10 µg)/kg/nap dózisban kell adni szubkután, 4-5 egymást követő napon. A leukapheresist az 5. napon kell elkezdni és szükség szerint a 6. napig kell folytatni, a 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm érték elérésre érdekében.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegek

Kongenitális neutropenia

Az ajánlott kezdő adag szubkután beadott 1,2 millió NE (12 µg)/kg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia

Az ajánlott kezdő adag szubkután beadott 0,5 millió NE (5 µg)/kg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózismódosítás

A filgrasztimot naponta, szubkután injekcióban kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé emelkedik. A terápiás válasz elérését követően a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós napi adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően, a neutrofil választól függően a kezdő dózis megkettőzhető vagy felezhető. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az $1,5 \times 10^9/l$ és $10 \times 10^9/l$ közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. Klinikai vizsgálatokban a terápiás választ mutató betegek 97%-a komplett választ adott $\leq 2,4$ millió NE (24 µg)/kg/nap dózis adagolása esetén. A 2,4 millió NE (24 µg)/kg/nap adagnál nagyobb dózisban alkalmazott filgrasztim hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták SCN-ben szenvedő betegeknél.

HIV fertőzött betegek

Neutropenia megszüntetése

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa szubkután injekció formájában naponta adott 0,1 millió NE (1 µg)/kg/nap. A dózis a maximális 0,4 millió NE (4 µg)/kg/nap adagig emelhető, egészen addig, amíg a normális neutrofilszámot eléri és ez fenntartható (abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$). Klinikai vizsgálatokban a betegek $> 90\%$ -a reagált ezekre az adagokra, a neutropenia átlagosan 2 nap alatt megszűnt.

A betegek kis hányadánál (< 10%) maximum 1,0 millió NE (10 µg)/kg/nap adagig kellett emelni a dózisokat a neutropenia megszüntetéséhez.

A normális neutrofilszám fenntartása

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony adagot, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta szubkután injekcióban beadott 30 millió NE (300 µg)/nap ajánlott. A beteg abszolút neutrofilszámának értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értéken tartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 30 millió NE (300 µg)/nap dózist kellett adni hetente 1-7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására; a medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Különleges betegpopulációk

Idős betegek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokban csupán kis számban vettek részt idős betegek, azonban ebben az életkorcsoportban nem végeztek speciális vizsgálatokat, ezért nem adhatók specifikus adagolási javaslatok.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a filgrasztim hasonló farmakokinetikai és farmakodinámiai profillal rendelkezik, mint a normál vese- és májműködésű egyének esetében. Ilyen körülmények között nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekgyógyászati alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

Az SCN vizsgálati programban résztvevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. A kezelés hatásossága egyértelmű volt ebben a korcsoportban, amelyben főként kongenitális neutropeniában szenvedő betegek voltak. A súlyos krónikus neutropeniával kezelt gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan a biztonságossági profilban nem volt különbség.

Gyermekgyógyászati betegek klinikai vizsgálatából származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek és gyermekek körében.

A gyermekeknek ajánlott adagolás megegyezik a mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek dózisaival.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Különleges figyelmeztetések

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia adagjának a meghatározott dózistartomány fölé történő emelésére (lásd alább).

A filgrasztim nem adható abnormális citogenetikával együtt járó súlyos kongenitális neutropeniában (Kostman-szindróma) szenvedő betegeknél (lásd alább).

Akut myeloid leukaemiában szenvedő betegekre vonatkozó különleges óvintézkedések

Malignus sejtnövekedés

A granulocyt-kolónia stimuláló faktor elősegítheti a myeloid sejtek *in vitro* növekedését, és hasonló hatás tapasztalható egyes nem-myeloid sejteknél is, *in vitro* körülmények között.

A filgrasztim alkalmazásának biztonságossága és hatásossága nem bizonyított myelodysplasiában vagy krónikus myeloid leukaemiában. Ezért a filgrasztim ilyen esetekben nem javasolt. Különleges óvatossággal kell különbséget tenni a krónikus myeloid leukaemia blaszt transzformációja és az akut myeloid leukaemia diagnózisa között.

Mivel a szekunder AML-ben szenvedő betegekkel kapcsolatosan csak korlátozott számú biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adat áll rendelkezésre, ezért a filgrasztimot ilyen esetekben óvatosan kell adni.

A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 évesnél fiatalabb, jó citogenetikával [(t(8;21), t(15;17) és inv(16))] rendelkező *de novo* AML betegeknél nem állapították meg.

Egyéb különleges óvintézkedések

A 6 hónapnál hosszabb ideig folyamatos filgrasztim kezelésben részesülő, osteoporosisban is szenvedő betegeknél szükségessé válhat a csontsűrűség ellenőrzése.

G-CSF alkalmazása után ritkán a tüdőt érintő nemkívánatos hatásokról, főként interstitialis pneumoniáról számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdő infiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A tüdőt érintő tünetek, pl. köhögés, láz és dyspnoe megjelenése a radiológiai módszerekkel igazolt tüdő infiltráció kíséretében, valamint a tüdőfunkció romlása, a felnőttkori respiratorikus distressz szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. Ilyen esetben a filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell biztosítani.

G-CSF alkalmazását követően kapilláris szivárgás szindrómáról számoltak be, melyet hypotonia, hypoalbuminaemia, oedema és haemoconcentratio jellemez. Azokat a betegeket, akiknél kialakulnak a kapilláris szivárgás szindróma tünetei, szorosan monitorozni kell, és standard tüneti terápiában kell részesíteni, beleértve esetleg az intenzív ellátás szükségességét is (lásd 4.8 pont).

Rákos betegekkel kapcsolatos különleges óvintézkedések

Leukocytosis

A 0,3 millió NE/kg/nap (3 µg/kg/nap) filgrasztim dózisonál nagyobb adagot kapó betegek kevesebb, mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Nem számoltak be olyan nemkívánatos hatásokról, melyek közvetlen összefüggést mutattak volna az ilyen fokú leukocytosisal. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt a fehérvérsejtszámot rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a filgrasztim-kezelést azonnal fel kell függeszteni. A filgrasztim PBPC mobilizálásra történő alkalmazásának periódusa alatt azonban a kezelést csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

Nagy dózisú kemoterápia miatt kialakuló kockázatok

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különleges óvatossággal kell eljárni, mivel nem mutattak ki fokozott tumor-ellenes hatékonyságot, az emelt dózisú kemoterápiás szerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, pl. szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, lapozza fel az alkalmazott kemoterápiás szer alkalmazási előírását).

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a mielosuppresszív kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterápiás dózisokat kaphat (pl. az előírás szerinti teljes adagot), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a thrombocytaszám és a hematokrit érték rendszeres ellenőrzése. Különleges óvatosság szükséges olyan kemoterápiás készítmények alkalmazásakor, melyek önmagukban és kombinációs terápiában is ismerten súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása kimutatottan csökkenti a mieloszuppresszív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtszámmal rendelkező betegek esetében nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtszámmal rendelkező betegeknél (pl. extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknél a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofil válasz.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 5.1 pont).

A növekedési faktoral végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoetikus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmeneti pozitív eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt a tényrt figyelembe kell venni.

Különleges óvintézkedések perifériás vér progenitor sejtjeinek mobilizálásán áteső betegek esetében

Mobilizálás

Nem áll rendelkezésre a két ajánlott mobilizációs módszer (filgrasztim önmagában vagy mieloszuppresszív kemoterápiával kombinálva) prospektíven randomizált összehasonlítása ugyanazon a betegpopuláción. A betegek közötti egyéni különbségek, illetve a CD34⁺ sejtek laboratóriumi meghatározásai közötti különbségek mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok direkt összehasonlítása. Ezért nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizálás módszerét az adott betegre vonatkozó összesített kezelési célkitűzések alapján kell kiválasztani.

Előzetes citotoxikus kezelés

Az előzőleg extenzív mieloszuppresszív kezelésben részesült betegeknél nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor sejtszámot ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg) vagy a vérlemezke helyreállítás ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus szerek különösen toxikus hatást gyakorolnak a haemopoetikus progenitor sejt raktárra, és negatív módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan, karmusztiin (BCNU) és karboplatin kezelés csökkentheti a progenitorok számát. A melfalan, karboplatin vagy BCNU filgrasztimmal együtt adva azonban hatékonynak bizonyult a progenitor sejtek mobilizálásában. Perifériás vér progenitor sejt transzplantáció elrendelésekor javasolt az őssejt mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknél különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára a nagydózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert őssejtek mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszernek. A CD34⁺ sejtszámok áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott precíz módszer szerint változnak, ezért a más laboratóriumok vizsgálatait alapján javasolt sejtszámokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A vissza-infundált CD34⁺ sejtek száma és a nagy dózisú kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai analízise komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejtszám $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai rekonstitúciót eredményez. Ennél a minimum sejtszámnál nagyobb mértékű kinyert őssejt szám gyorsabb normalizálódást, az ennél kevesebb pedig lassúbb normalizálódást eredményez.

Különleges óvintézkedések perifériás vér progenitor sejt mobilizálásán áteső normál donoroknál

A PBPC mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén őssejt transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC mobilizáció csak azon donorok esetében vehető figyelembe, akik megfelelnek az őssejt donorokra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak. Fokozott figyelmet kell fordítani a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre.

A filgrasztim hatásosságát és biztonságosságát még nem vizsgálták 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál.

A filgrasztim alkalmazása és a leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben $< 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukapheresis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma $< 100 \times 10^9/l$ a leukapheresis előtt; általában nem szabad apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám $< 75 \times 10^9/l$.

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánssal kezelt donorokon vagy az ismert haemostasis zavarban szenvedőknél.

A filgrasztim-kezelést fel kell függeszteni, vagy dózisát csökkenteni kell, ha a leukocytaszám $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

A PBPC mobilizáció céljából G-CSF-et kapó donorokat megfigyelés alatt kell tartani a hematológiai értékek normalizálódásáig.

Normál donoroknál a G-CSF alkalmazását követően átmeneti citogén változásokat figyeltek meg. Ezen változások rosszindulatú haematológiai folyamatok kifejlődésével kapcsolatos jelentősége nem ismert. A donorok biztonságosság szempontjából történő hosszú távú megfigyelése jelenleg is folyamatban van. Nem zárható ki a rosszindulatú myeloid klón elősegítésének veszélye. A hosszú távú biztonságosság nyomon követésének biztosítása céljából az apheresis centrumoknak ajánlott az őssejt donorokról szisztematikus regisztrációt vezetni és legalább 10 évig nyomon követni őket.

G-CSF-ek egészséges donoroknak és betegeknek történő beadását követően gyakori, de általában tünetmentes lépmegnagyobbodásról, illetve nagyon ritkán lérupturáról számoltak be. A léruptura néhány esetben fatális kimenetelű volt. Ezért a lép méretét gondosan monitorozni kell (pl. klinikai vizsgálattal, ultrahanggal). A léruptura diagnózisa azoknál a donoroknál és/vagy betegeknél merülhet fel, akik a has bal felső részének vagy a vállcsúcs fájdalmáról számolnak be.

A forgalomba hozatal után nagyon ritkán pulmonális mellékhatásokról (haemoptoe, tüdővérzés, tüdőinfiltrátumok, dyspnoe és hypoxia) számoltak be normál donoroknál. Gyanított vagy igazolt pulmonális mellékhatások esetén meg kell fontolni a filgrasztimmal végzett kezelés megszakítását, és megfelelő orvosi ellátást kell biztosítani.

Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC mobilizáción áteső recipienseknél

A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatás az akut és krónikus GvHD kialakulásának fokozott kockázatával járhat együtt.

Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegeknél

Vérsejtszámok

A vérlemezkeszámokat szigorúan ellenőrizni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Thrombocytopenia kialakulása esetén, vagyis, ha a vérlemezkeszám tartósan $100\,000/\text{mm}^3$ alatti, megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy a filgrasztim dózisének csökkentése.

Egyéb vesejtváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anaemiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejt számok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a súlyos krónikus neutropenia diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoetikus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke számlálást is magába foglaló teljes vérkép, illetve csontvelő morfológiai és karyotypus vizsgálatot kell elvégezni.

Filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő, klinikai vizsgálatban résztvevő betegeknél ritkán (kb. 3%) myelodysplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak a kongenitális neutropeniában szenvedő betegeknél figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés nem bizonyított. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket - beleértve a '7-es monosomiát' - találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Ha SCN-ben szenvedő betegeknél citogenetikai eltérés fejlődik ki, a filgrasztim-kezelés folytatásának kockázatait és előnyeit gondosan mérlegelni kell; a filgrasztim-kezelést fel kell függeszteni, ha MDS vagy leukaemia fordul elő. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonyá teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, MDS-re vagy leukaemia transzformációra. A betegeknél rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő vizsgálatot ajánlott végezni.

Egyéb különleges óvintézkedések

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, pl. a vírusfertőzéseket, ki kell zárni.

A lépmegnagyobbodás a filgrasztim-kezelés közvetlen hatása. A vizsgálatokban résztvevő betegek 31%-ánál dokumentáltak tapintható lépmegnagyobbodást. A radiográfiával mért térfogat növekedés már a filgrasztim-kezelés korai szakaszában fellépett, és állandó szinten maradt. A dózis csökkentése lassította vagy megállította a további lépmegnagyobbodást, de a betegek 3%-ában splenectomiára volt szükség. A lép méretét rendszeresen ellenőrizni kell. A hasi tapintási vizsgálat elegendő a léptérfogat rendellenes növekedésének kimutatására.

Néhány betegnél haematuria/proteinuria fordult elő. Ennek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknél nem állapították meg.

Különleges óvintézkedések HIV fertőzött betegeknél

Vérsejtszámok

Az abszolút neutrofilszámot szigorúan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám növekedéssel reagálhat a filgrasztim első dózisére. A filgrasztim-kezelés első 2-3 napján az abszolút neutrofilszám értéket ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az abszolút neutrofilszám értéket az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 30 millió NE ($300\,\mu\text{g}$)/nap filgrasztim dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút neutrofilszám értéke széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim tervezett beadása előtt levenni.

Az emelt dózisu mieloszuppresszív gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos kockázat

A filgrasztim-kezelés önmagában nem zárja ki a mieloszuppresszív gyógyszerkészítményekkel végzett kezelés miatt kialakuló thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy gyakrabban kapja ezeket a kezeléseket, így a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. A vérkép rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

Mieloszuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, pl. a *Mycobacterium avium* komplex vagy rosszindulatú folyamatok, pl. lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy rosszindulatú elváltozásban szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem eléggé bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

Különleges óvintézkedések sarlósejtes anaemiában

Sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél a filgrasztim alkalmazás során sarlósejtes krízisről számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetű volt. A kezelőorvosoknak óvatossággal kell eljárniuk, amikor megfontolják a filgrasztim sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeken történő alkalmazását, és erre csak a lehetséges kockázat és előny gondos értékelését követően kerülhet sor.

Segédanyagok

A Biograstim szorbitot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per előretöltött fecskendő nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával egyazon napon adott filgrasztim biztonságossága és hatásossága nem bizonyított egyértelműen. A gyorsan osztódó myeloid sejtek mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt, a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kiszámú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes bizonyítékok alapján a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokkal és citokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem vizsgáltak.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, ezért valószínűleg a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen kölcsönhatás káros lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Vannak közlemények a szakirodalomban, melyekben terhes nőknél kimutatták a filgrasztim átjutását a placentán. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A filgrasztimot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A filgrasztim állati anyatejbe történő kiválasztódását nem vizsgálták. A filgrasztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a

szoptatást folytatják/függesztik fel, vagy a kezelést folytatják/függesztik fel, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A filgrasztim kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Amennyiben a beteg kimerültnek érzi magát, óvatosság szükséges gépjármű vezetésekor vagy gépek kezelésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatok során 541 daganatos beteget és 188 egészséges önkéntest kezeltek Biograstim-mal. A Biograstim klinikai vizsgálatok során megfigyelt biztonságossági profilja megegyezett a vizsgálatokban szereplő referencia termékkel kapcsolatosan jelentett profillal.

Kemoterápiás kezelésben részesülő daganatos betegeknél, valamint perifériás vér progenitor sejt mobilizálás során egészséges donorok esetében nem gyakran ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) kapilláris szivárgás szindrómát jelentettek G-CSF alkalmazását követően, mely megkésett kezelés esetén életveszélyes lehet, lásd 4.4 pont és 4.8 pont „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” c. alpont.

A publikált információk alapján az alábbi nemkívánatos hatásokat és előfordulási gyakoriságokat figyelték meg a filgrasztim-terápia során.

A nemkívánatos hatások értékelése a következő előfordulási gyakorisági adatok alapján történt:

Nagyon gyakori:	$\geq 1/10$
Gyakori:	$\geq 1/100$ – $< 1/10$
Nem gyakori:	$\geq 1/1000$ – $< 1/100$
Ritka:	$\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$
Nagyon ritka:	$< 1/10\ 000$
Nem ismert:	a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Rákos betegek esetében

A klinikai vizsgálatokban az ajánlott dózisban alkalmazott filgrasztimhoz köthető leggyakoribb nemkívánatos hatás a betegek 10%-ánál jelentkező enyhe vagy közepes intenzitású mozgásszervi fájdalom és a betegek 3%-át érintő súlyos csont-izomrendszeri fájdalom. A csont-izomrendszeri fájdalom a szokásos fájdalomcsillapítókkal általában enyhíthető. Kevésbé gyakori nemkívánatos hatások a vizeletürítési zavarok, elsősorban az enyhe vagy közepesen súlyos dysuria.

Randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban a filgrasztim nem növelte a citotoxikus kemoterápiával kapcsolatos nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságát. A filgrasztim/kemoterápia és placebo/kemoterápia kezelésben részesült betegeknél azonos gyakorisággal számoltak be nemkívánatos hatásokról, beleértve a hányingert és hányást, alopeciát, hasmenést, fáradtságot, anorexiát, mucositist, fejfájást, köhögést, bőrkiütést, mellkasi fájdalmat, általános gyengeséget, torokfájást, székrekedést és meghatározatlan fájdalmat.

A betegek 50%-ánál a laktát-dehidrogenáz (LDH), 35%-ánál az alkalikus foszfatáz, 25%-ánál a szérum húgysav és 10%-ánál a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) szintek reverzibilis, dózisfüggő és rendszerint enyhe vagy közepes mértékű emelkedése fordult elő az ajánlott dózisban alkalmazott filgrasztimmal végzett kezeléskor.

Esetenként a vérnyomás átmeneti, klinikai kezelést nem igénylő csökkenéséről számoltak be.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és végzetes kimenetelről számoltak be (lásd 5.1 pont).

Érrendszeri betegségekről, többek között veno-occlusiv betegségről és a volumendeficitről számoltak be olyan betegeknél, akiknél a nagydózisú kemoterápiát követően autológ csontvelő átültetést hajtottak végre. Filgrasztimmal való ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg.

Nagyon ritkán cutan vasculitis eseteiről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknél. A filgrasztim-kezelésben részesülő betegeknél megjelenő vasculitis kialakulásának mechanizmusa nem ismert.

Esetenként Sweet-szindróma (akut lázas dermatosis) előfordulásáról számoltak be. Ezeknek a betegeknél jelentős százaléka azonban leukaemiában szenvedett, mely betegségről ismert, hogy Sweet-szindrómával járhat együtt, ezért a filgrasztimmal kapcsolatos ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg.

Egyedi esetekben a rheumatoid arthritis súlyosbodását figyelték meg.

Filgrasztimmal kezelt rákos betegeknél pseudo-köszvényről számoltak be.

Ritkán a tüdőt érintő nemkívánatos hatásokról számoltak be, beleértve az interstitialis pneumóniát, tüdőödémát, és a pulmonalis infiltrációt, melyek következményeként néhány esetben akár fatális kimenetelű légzési elégtelenség vagy felnőttkori respiratorikus distressz szindróma (ARDS) alakult ki (lásd 4.4 pont).

Allergiás reakciók: Allergiás-típusú reakciók – beleértve az anafilaxiát, bőrkiütést, csalánkiütést, angioödémát, dyspnoét és alacsony vérnyomást – előfordulásáról számoltak be a filgrasztim-kezelésben részesülő betegeknél a kezdő vagy azt követő dózisok alkalmazását követően. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések iv. beadást követően. Néhány esetben a tünetek visszatértek a készítmény ismételt alkalmazásakor, amely ok-okozati összefüggésre utal. A filgrasztim alkalmazását teljesen fel kell függeszteni a súlyos allergiás reakciót mutató betegeknél.

Sarlósejtes krízis egyedülálló eseteiről számoltak be sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Nemkívánatos hatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett alkalikus foszfatáz-, emelkedett LDH- és emelkedett húgysavszint
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Ritka	Érrendellenesség
	Nem gyakori	Kapilláris szivárgás szindróma*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Köhögés, torokfájás
	Nagyon ritka	Tüdő infiltrátumok
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger/Hányás
	Gyakori	Székrekedés, anorexia, hasmenés, mucositis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett GGT
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Alopecia, bőrkiütés
	Nagyon ritka	Sweet-szindróma, cutan vasculitis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mellkasi fájdalom, csont-izomrendszeri fájdalom
	Nagyon ritka	Rheumatoid arthritis súlyosbodása
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon ritka	Vizeletürítési rendellenességek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kimerültség, általános gyengeség
	Nem gyakori	Nem meghatározott fájdalom
	Nagyon ritka	Allergiás reakciók
*Lásd a 4.8 pont „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” c. alpont.		

Perifériás vér progenitor sejt mobilizálás során normál donorok esetében

A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatás az enyhétől közepesig terjedő intenzitású, átmeneti csont-izomrendszeri fájdalom volt. A filgrasztim-kezelést és leukapheresist követően a donorok 41%-ánál leukocytosis (fehérvérsejtszám $> 50 \times 10^9/l$), míg a donorok 35%-án thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg.

Az alkalikus foszfatáz-, LDH-, SGOT- (szérum glutamát-oxálacetát-transzamináz) és húgysavszintek átmeneti, nagyon enyhe emelkedéséről számoltak be filgrasztim-kezelést kapó normál donoroknál; a változásoknak nem voltak klinikai következményei.

Nagyon ritkán az arthritises tünetek súlyosbodását figyelték meg.

Nagyon ritkán súlyos allergiás reakciókra utaló tünetekről számoltak be.

Feltehetően filgrasztim miatt kialakuló fejfájásról számoltak be a PBPC donor vizsgálatokban.

G-CSF alkalmazását követően egészséges donoroknál és betegeknél gyakori, de általában tünetmentes lépmegegyesülésről, és nagyon ritkán léprupturáról számoltak be (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatal után pulmonális mellékhatásokról (haemoptoe, tüdővérzés, tüdőinfiltrátumok, dyspnoe és hypoxia) számoltak be normál donoroknál (lásd 4.4 pont).

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Nemkívánatos hatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	A lép megbetegedései
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett LDH
	Nem gyakori	Emelkedett SGOT, hyperuricaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Kapilláris szivárgás szindróma*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Csont-izomrendszeri fájdalom
	Nem gyakori	Rheumatoid arthritis súlyosbodása
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori	Súlyos allergiás reakciók
*Lásd a 4.8 pont „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” c. alpont.		

SCN-ben szenvedő betegek esetében

SCN betegeknel filgrasztim-terápiához kapcsolódó nemkívánatos hatásokról számoltak be, és közülük néhány gyakorisága csökkent az idő múlásával.

A filgrasztimnak tulajdonítható leggyakoribb nemkívánatos hatás a csontfájdalom és általános csont-izomrendszeri fájdalom volt.

Egyéb előforduló nemkívánatos hatások közé tartozik az esetek egy kis hányadában progressziót mutató lépmegnagyobbodás és a thrombocytopenia. Fejfájásról és hasmenésről tipikusan a betegek kevesebb, mint 10%-ánál számoltak be röviddel a filgrasztim-kezelés megkezdése után. Anaemiáról és epistaxisról szintén beszámoltak.

A szérumban húgysav, tejsav-dehidrogenáz és alkalikus foszfatáz klinikai tünetek nélküli, átmeneti emelkedését figyelték meg. A nem-éhezési vércukorszint átmeneti, mérsékelt csökkenését ugyancsak megfigyelték.

A filgrasztim-terápiával esetleg összefüggő nemkívánatos hatások - melyek tipikusan az SCN betegek kevesebb, mint 2%-ánál fordultak elő - az injekció beadásának helyén jelentkező reakció, fejfájás, hepatomegalia, arthralgia, alopecia, osteoporosis és bőrkiütés.

Hosszú távú alkalmazás során az SCN betegek 2%-ánál számoltak be cutan vasculitisről. Nagyon ritkán előfordult proteinuria/haematuria.

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Nemkívánatos hatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anaemia, splenomegalia
	Gyakori	Thrombocytopenia
	Nem gyakori	A lép megbetegedései
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent glükózszint, emelkedett alkalikus foszfatáz- és emelkedett LDH-szintek, hyperuricaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Epistaxis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hepatomegalia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Alopecia, cutan vasculitis, fájdalom az injekció beadásának helyén, bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Csont-izomrendszeri fájdalom
	Gyakori	Osteoporosis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Haematuria, proteinuria

HIV betegek esetében

A klinikai vizsgálatokban a filgrasztim adásával következetesen együtt járó nemkívánatos hatások a csont-izomrendszeri fájdalom, túlnyomórészt enyhétől közepesig terjedő intenzitású csontfájdalom és izomfájdalom voltak. Az ilyen események előfordulási gyakorisága hasonló volt a rákos betegeknel tapasztaltakhoz.

Lépmegnagyobbodásról a filgrasztim-terápiával összefüggésben a betegek kevesebb, mint 3%-ánál számoltak be. Ezek minden esetben enyhének vagy közepes mértékűnek bizonyultak a fizikális vizsgálat során, jóindulatú klinikai lefolyással; egyetlen betegnél sem diagnosztizáltak hypersplenismust és egyetlen betegnél sem történt splenectomia. Mivel a lépmegnagyobbodás gyakran előfordul HIV fertőzött betegeknél, és különböző mértékben a legtöbb AIDS-es betegnél jelen van, a filgrasztim-kezeléssel való kapcsolat nem egyértelmű.

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Nemkívánatos hatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	A lép megbetegedései
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Csont-izomrendszeri fájdalom

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

G-CSF alkalmazása mellett, a forgalomba hozatalt követően kapilláris szivárgás szindróma eseteiről számoltak be. Ezek általában előrehaladott rosszindulatú megbetegedésben, illetve szepszisben szenvedő, többféle kemoterápiás gyógyszert kapó vagy aferezis kezelésben részesülő betegeknél fordultak elő (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be.

A filgrasztim-terápia felfüggesztése általában a keringő neutrofilszám 50%-os csökkenését eredményezi 1–2 napon belül; a normál értékek 1–7 napon belül állnak helyre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámias tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, kolóniastimuláló faktorok, ATC kód: L03AA02

A Biograstim hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely a funkcionális neutrofilek termelését és a csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF (filgrasztim) tartalmú Biograstim 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofilszámát, továbbá kismértékű monocyta-szám növekedést is előidéz. Néhány SCN betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is; az ilyen betegek némelyikénél a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofilszám emelkedésének mértéke dóziszfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciók tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilszám 1–2 napon belül 50%-kal csökken, és 1–7 napon belül visszatér a normális szintre.

Citotoxikus kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél a filgrasztim alkalmazása a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikum-használat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogén leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas állapotok, illetve dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél.

A filgrasztim akár monoterápiában, akár kemoterápia után alkalmazva mobilizálja a haemopoetikus progenitor sejteket a perifériás vérbe. Ezeket az autológ PBPC-ket ki lehet nyerni, és a nagy dózisu citotoxikus terápia után csontvelő átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként be lehet infundálni. A PBPC infúzió felgyorsítja a haemopoetikus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve a vérzéses szövődmények kockázatának időtartamát és a thrombocyta transfúzió szükségességét.

A filgrasztim által mobilizált allogén PBPC-ket kapó betegek haematologiai regenerációja lényegesen gyorsabb volt, ami jelentősen lecsökkentette a vérlemezkeszám támogatás nélküli rendeződésének időtartamát az allogén csontvelő átültetéséhez képest.

A G-CSF allogén csontvelő-transzplantációt követő alkalmazását értékelő egyik retrospektív európai vizsgálat azt vetette fel, hogy akut leukaemiában szenvedő betegek esetén, a G-CSF beadása után növekszik a GvHD kockázata, a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM) és a mortalitás. Egy másik nemzetközi retrospektív vizsgálatban, amelyet akut és krónikus myelogen leukaemiás betegekké végeztek, nem észleltek a GvHD-ra, a kezeléssel összefüggő mortalitásra és a mortalitásra kifejtett hatást. Az allogén transzplantációs vizsgálatok metaanalízise, amely tartalmazta 9 retrospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 eset-kontroll vizsgálat eredményeit, nem mutatott ki az akut GvHD valamint a krónikus GvHD kockázatára, illetve a korai, kezeléssel összefüggő mortalitásra gyakorolt hatást.

Csontvelő-transzplantáció után végzett G-CSF-kezelést követően a GvHD relatív kockázata (95%-os CI) és a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM)					
Közlemény	A vizsgálat időtartama	N	Akut, II-IV-es súlyosságú GvHD	Krónikus GvHD	TRM
Metaanalízis (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európai retrospektív vizsgálat (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Nemzetközi retrospektív vizsgálat (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Az elemzés magában foglalja az ezen időszakban végzett csontvelő-transzplantációra vonatkozó vizsgálatokat; néhány vizsgálatban GM-CSF-et (granulocita-makrofág-kolóniasztimuláló-faktor) alkalmaztak					
^b Az elemzés az ebben az időszakban csontvelő-transzplantáción átesett betegekre vonatkozik					

Normál donorok esetében az allogén PBPC transzplantációt megelőzően a filgrasztim PBPC mobilizációra történő alkalmazása két leukapheresist követően 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé a donorok többségénél. A normál donorok 10 µg/kg/nap dózist kapnak szubkután, 4–5 egymást követő napon keresztül.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos kongenitális, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő betegeknél - gyermekeknél vagy felnőtteknél - az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkenti a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV fertőzött betegeknek fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy mielosuppresszív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV fertőzött betegeknek fokozott mértékű lenne a HIV replikáció.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokhoz hasonlóan a G-CSF *in vitro* stimuláló hatást gyakorol a humán endothel sejtekre.

A Biograstim hatásosságát és biztonságosságát randomizált, kontrollós, fázis III vizsgálatokban, emlőrákban, tüdőrákban, és non-Hodgkin-limfómában szenvedő betegeknek vizsgálták. A súlyos neutropenia időtartama, illetve a lázas neutropenia előfordulási gyakorisága tekintetében nem volt releváns különbség a Biograstim és a referencia készítmény között.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egy randomizált, egyszeres vak, egyszeri dózissal, 196 egészséges önkéntesen végzett keresztezett elrendezésű vizsgálat azt mutatta, hogy a Biograstim farmakokinetikai profilja szubkután és intravénás beadást követően hasonló volt a referencia termékéhez.

A filgrasztim clearance elsőrendű farmakokinetikát követ mind szubkután, mind intravénás alkalmazást követően. A filgrasztim szérumszint eliminációs felezési ideje kb. 3,5 óra, a clearance kb. 0,6 ml/perc/kg. Autológ csontvelő átültetésen átesett betegek 28 napos időtartamot is elérő folyamatos filgrasztim infúziós kezelése során sem tapasztaltak gyógyszer akkumulációt vagy jelentős változást az eliminációs felezési időben. Mind intravénás, mind szubkután adagolást követően pozitív lineáris összefüggés van a filgrasztim dózisa és szérumszintje között. Az ajánlott adagok szubkután beadását követően a szérumszint 10 ng/ml felett maradt 8–16 órán keresztül. A megoszlási térfogat a vérben megközelítőleg 150 ml/kg.

Rákos betegeknek a Biograstim és a referencia készítmény farmakokinetikai profilja hasonló volt mind egyszeri, mind ismételt dózisú szubkután alkalmazás után.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és helyi toleranciára vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok a várt farmakológiai hatásokat igazolták, többek között a leukocita-szám emelkedését, myeloid hyperplasiát a csontvelőben, extramedullaris haematopoiesist és lépmegegyesülést.

Patkányoknál nem figyeltek meg sem a hím, sem a nőstény egyedek fertilitását, sem a terhességet befolyásoló hatást. Patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok alapján a filgrasztim nem mutatott teratogén hatást. Nyulaknál fokozott magzatvesztést figyeltek meg, de nem tapasztaltak malformációt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Jécecsav
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Biograstim nem hígítható nátrium-klorid oldattal.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A hígított filgrasztim üvegen és műanyagon is adszorbeálódhat, kivéve azokat az eseteket, amikor a hígítást a 6.6 pontban leírtaknak megfelelően végezték.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Hígítás után: A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitását 2–8°C-on bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontás utáni tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelősségét képezik, ami szokásos esetben, 2–8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú, üvegből készült előretöltött fecskendő tartósan rögzített, rozsdamentes acéltűvel ellátva, a tűszúrás okozta sérülések, illetve az ismételt felhasználás megelőzésére szolgáló védőeszközzel vagy anélkül.

0,5 ml oldatot tartalmazó 1,5 vagy 10 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás, és 10 (2 dobozban 5 db) 0,5 ml oldattal előretöltött fecskendőt tartalmazó többszörös kiszerelési egység.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Amennyiben szükséges, a Biograstim 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos infúzióval hígítható.

A végső hígított koncentráció semmilyen körülmények között ne legyen 0,2 millió NE (2 µg)/ml értéknél alacsonyabb.

Felhasználás előtt az oldatot vizuális ellenőrzésnek kell alávetni. Csak a tiszta, részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió NE (15 µg)/ml-nél alacsonyabb koncentrációban adják, humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml koncentráció.

Példa: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió NE-nél (300 µg) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

Ha a Biograstim-ot 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval hígítják, az így elkészített oldat már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (a polipropilén és polietilén egy kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

A Biograstim nem tartalmaz semmilyen tartósítószeret. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt a Biograstim fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

A fagypont alatti véletlen jellegű hőmérséklet-expozíció nem gyakorol káros hatást a Biograstim stabilitására.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. szeptember 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. július 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biograstim 48 millió NE/0,8 ml oldatos injekció vagy infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos injekció vagy infúzió milliliterenként 60 millió nemzetközi egység [NE] (600 µg) filgrasztimot tartalmaz.

Minden egyes előretöltött fecskendő 48 millió NE (480 µg) filgrasztimot tartalmaz 0,8 ml oldatos injekcióban vagy infúzióban.

A filgrasztimot (rekombináns metionil humán granulocita-kolónia stimuláló faktor) *Escherichia coli* K802 baktérium törzsben, rekombináns DNS technológiával állítják elő.

Ismert hatású segédanyag:

50 mg szorbit milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció vagy infúzió.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Biograstim a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallt a rosszindulatú folyamatok (a krónikus myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt a szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél, valamint a neutropenia időtartamának csökkentésére javallt azon myeloablatív terápiában, majd ezt követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél, akiknél figyelembe kell venni a hosszan tartó, súlyos neutropenia fokozott kockázatát. A filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló.

A Biograstim a perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC) mobilizálására is javallt.

Súlyos kongenitális, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő felnőtt és gyermek betegek esetében, akiknek abszolút neutrofilszáma $\leq 0,5 \times 10^9/l$, és akik anamnézisében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek, a Biograstim hosszú távú alkalmazása a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére javasolt.

A Biograstim előrehaladott HIV fertőzésben szenvedő betegeknél a tartós neutropenia (abszolút neutrofilszám kevesebb vagy egyenlő $1,0 \times 10^9/l$) kezelésére, a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentésére javallt, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem megfelelőek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Speciális követelmények

A filgrasztim-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal való együttműködésben adható, ahol megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a granulocita-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF) végzett kezelések, illetve a hematológia terén, és ahol megfelelő diagnosztikai lehetőségek állnak rendelkezésre. A mobilizáció és apheresis eljárásokat ezen a szakterületen bizonyítottan megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai-hematológiai centrumokkal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoetikus progenitor sejtek monitorozása korrekt módon elvégezhető.

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim javasolt dózisa 0,5 millió NE (5 µg)/kg/nap. A filgrasztim első dózisa nem adható a citotoxikus kemoterápia utáni 24 órán belül. A filgrasztim alkalmazható naponta beadott szubkután injekció, vagy ugyancsak naponta, 30 perc alatt beadott intravénás infúzió formájában 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióban hígítva (a hígításra vonatkozó utasításokat lásd 6.6 pont).

A legtöbb esetben a szubkután beadási mód részesül előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek a többszörös dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön. Randomizált klinikai vizsgálatokban 23 millió NE (230 µg)/m²/nap (4,0-8,4 µg/kg/nap) szubkután beadott dózisokat alkalmaztak.

A filgrasztimot naponta kell adni mindaddig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszámon túljutva a neutrofilszám normalizálódik. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy az ezeknek a feltételeknek megfelelő kezelési időtartam akár 14 nap is lehet. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózisától és ütemezésétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a filgrasztim terápia megkezdése után 1–2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a filgrasztim adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várható legalacsonyabb számról emelkedni nem kezd, és el nem éri a normál értéket. Nem ajánlott a filgrasztim-terápiát idő előtt, a várható legalacsonyabb neutrofilszám elérését megelőzően abbahagyni.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegek

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa 1,0 millió NE (10 µg)/kg/nap 30 perces vagy 24 órás intravénás infúzióban, vagy 1,0 millió NE (10 µg)/kg/nap folyamatos, 24 órás szubkután infúzióban adva. A filgrasztimot 20 ml, 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos infúzióban kell feloldani (a hígításra vonatkozó utasításokat lásd 6.6 pont).

A filgrasztim első dózisa nem adható be a citotoxikus terápiát vagy a csontvelő infúziót követő 24 órán belül.

Amint a neutrofilszám túljutott a legalacsonyabb értéken, a filgrasztim napi dózisát a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

Neutrofilszám	Filgrasztim dózis beállítása
> 1,0 × 10 ⁹ /l három egymást követő napon keresztül	Az adag 0,5 millió NE (5 µg)/kg/nap dózissra csökkentendő
Ezt követően, ha az abszolút neutrofilszám > 1,0 × 10 ⁹ /l marad további három napon át	A filgrasztim-kezelést fel kell függeszteni
Amennyiben az abszolút neutrofilszám < 1,0 × 10 ⁹ /l értékre csökken a kezelési periódus alatt, a filgrasztim adagját a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni.	

PBPC mobilizálására mieloszuppresszív vagy myeloablatív terápia után autológ perifériás vér progenitor sejt transzplantáción áteső betegeknél

Az egyedül alkalmazott filgrasztim PBPC mobilizáláshoz ajánlott dózisa 1,0 millió NE (10 µg)/kg/nap, 24 órás folyamatos szubkután infúzióban vagy naponta egyszer szubkután adott injekcióban 5–7 egymást követő napon át. Infúziókhöz a filgrasztimot 20 ml 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos infúzióban kell feloldani (a hígításra vonatkozó utasításokat lásd 6.6 pont). A leukapheresis időzítése: 1 vagy 2 leukapheresis az 5. és 6. napon gyakran elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat szükségessé. A filgrasztim adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A filgrasztim ajánlott dózisa mieloszuppresszív kemoterápiát követő PBPC mobilizáláshoz 0,5 millió NE (5 µg)/kg/nap, naponta adva szubkután injekcióban, a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve, egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám visszatér a normális tartományba. A leukapheresist abban a periódusban célszerű végezni, amikor az abszolút neutrofilszám $< 0,5 \times 10^9/l$ -ről $> 5,0 \times 10^9/l$ -re emelkedik. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése javasolt.

PBPC mobilizálására normál donorokon allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

Normál donorokon végzett PBPC mobilizáció céljából a filgrasztimot 1,0 millió NE (10 µg)/kg/nap dózisban kell adni szubkután, 4–5 egymást követő napon. A leukapheresist az 5. napon kell elkezdni és szükség szerint a 6. napig kell folytatni, a 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm érték elérésre érdekében.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegek

Kongenitális neutropenia

Az ajánlott kezdő adag szubkután beadott 1,2 millió NE (12 µg)/kg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia

Az ajánlott kezdő adag szubkután beadott 0,5 millió NE (5 µg)/kg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózismódosítás

A filgrasztimot naponta, szubkután injekcióban kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé emelkedik. A terápiás válasz elérését követően a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós napi adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően, a neutrofil választól függően a kezdő dózis megkettőzhető vagy felezhető. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az $1,5 \times 10^9/l$ és $10 \times 10^9/l$ közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. Klinikai vizsgálatokban a terápiás választ mutató betegek 97%-a komplett választ adott $\leq 2,4$ millió NE (24 µg)/kg/nap dózis adagolása esetén. A 2,4 millió NE (24 µg)/kg/nap adagnál nagyobb dózisban alkalmazott filgrasztim hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták SCN-ben szenvedő betegeknél.

HIV fertőzött betegek

Neutropenia megszüntetése

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa szubkután injekció formájában naponta adott 0,1 millió NE (1 µg)/kg/nap. A dózis a maximális 0,4 millió NE (4 µg)/kg/nap adagig emelhető, egészen addig, amíg a normális neutrofilszámot eléri és ez fenntartható (abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$). Klinikai vizsgálatokban a betegek $> 90\%$ -a reagált ezekre az adagokra, a neutropenia átlagosan 2 nap alatt megszűnt.

A betegek kis hányadánál (< 10%) maximum 1,0 millió NE (10 µg)/kg/nap adagig kellett emelni a dózisokat a neutropenia megszüntetéséhez.

A normális neutrofilszám fenntartása

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony adagot, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta szubkután injekcióban beadott 30 millió NE (300 µg)/nap ajánlott. A beteg abszolút neutrofilszámának értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értéken tartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 30 millió NE (300 µg)/nap dózist kellett adni hetente 1-7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására; a medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Különleges betegpopulációk

Idős betegek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokban csupán kis számban vettek részt idős betegek, azonban ebben az életkorcsoportban nem végeztek speciális vizsgálatokat, ezért nem adhatók specifikus adagolási javaslatok.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a filgrasztim hasonló farmakokinetikai és farmakodinámiai profillal rendelkezik, mint a normál vese- és májműködésű egyének esetében. Ilyen körülmények között nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekgyógyászati alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

Az SCN vizsgálati programban résztvevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. A kezelés hatásossága egyértelmű volt ebben a korcsoportban, amelyben főként kongenitális neutropeniában szenvedő betegek voltak. A súlyos krónikus neutropeniával kezelt gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan a biztonságossági profilban nem volt különbség.

Gyermekgyógyászati betegek klinikai vizsgálatából származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek és gyermekek körében.

A gyermekeknek ajánlott adagolás megegyezik a mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek dózisaival.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Különleges figyelmeztetések

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia adagjának a meghatározott dózistartomány fölé történő emelésére (lásd alább).

A filgrasztim nem adható abnormális citogenetikával együtt járó súlyos kongenitális neutropeniában (Kostman-szindróma) szenvedő betegeknél (lásd alább).

Akut myeloid leukaemiában szenvedő betegekre vonatkozó különleges óvintézkedések

Malignus sejtnövekedés

A granulocyt-kolónia stimuláló faktor elősegítheti a myeloid sejtek *in vitro* növekedését, és hasonló hatás tapasztalható egyes nem-myeloid sejteknél is, *in vitro* körülmények között.

A filgrasztim alkalmazásának biztonságossága és hatásossága nem bizonyított myelodysplasiában vagy krónikus myeloid leukaemiában. Ezért a filgrasztim ilyen esetekben nem javasolt. Különleges óvatossággal kell különbséget tenni a krónikus myeloid leukaemia blaszt transzformációja és az akut myeloid leukaemia diagnózisa között.

Mivel a szekunder AML-ben szenvedő betegekkel kapcsolatosan csak korlátozott számú biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adat áll rendelkezésre, ezért a filgrasztimot ilyen esetekben óvatosan kell adni.

A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 évesnél fiatalabb, jó citogenetikával [(t(8;21), t(15;17) és inv(16)] rendelkező *de novo* AML betegeknél nem állapították meg.

Egyéb különleges óvintézkedések

A 6 hónapnál hosszabb ideig folyamatos filgrasztim kezelésben részesülő, osteoporosisban is szenvedő betegeknél szükségessé válhat a csontsűrűség ellenőrzése.

G-CSF alkalmazása után ritkán a tüdőt érintő nemkívánatos hatásokról, főként interstitialis pneumoniáról számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdő infiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A tüdőt érintő tünetek, pl. köhögés, láz és dyspnoe megjelenése a radiológiai módszerekkel igazolt tüdő infiltráció kíséretében, valamint a tüdőfunkció romlása, a felnőttkori respiratorikus distressz szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. Ilyen esetben a filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell biztosítani.

G-CSF alkalmazását követően kapilláris szivárgás szindrómáról számoltak be, melyet hypotonia, hypoalbuminaemia, oedema és haemoconcentratio jellemez. Azokat a betegeket, akiknél kialakulnak a kapilláris szivárgás szindróma tünetei, szorosan monitorozni kell, és standard tüneti terápiában kell részesíteni, beleértve esetleg az intenzív ellátás szükségességét is (lásd 4.8 pont).

Rákos betegekkel kapcsolatos különleges óvintézkedések

Leukocytosis

A 0,3 millió NE/kg/nap (3 µg/kg/nap) filgrasztim dózisonál nagyobb adagot kapó betegek kevesebb, mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Nem számoltak be olyan nemkívánatos hatásokról, melyek közvetlen összefüggést mutattak volna az ilyen fokú leukocytosisal. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt a fehérvérsejtszámot rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a filgrasztim-kezelést azonnal fel kell függeszteni. A filgrasztim PBPC mobilizálásra történő alkalmazásának periódusa alatt azonban a kezelést csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

Nagy dózisú kemoterápia miatt kialakuló kockázatok

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különleges óvatossággal kell eljárni, mivel nem mutattak ki fokozott tumor-ellenes hatékonyságot, az emelt dózisú kemoterápiás szerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, pl. szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, lapozza fel az alkalmazott kemoterápiás szer alkalmazási előírását).

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a mieloszuppresszív kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterápiás dózisokat kaphat (pl. az előírás szerinti teljes adagot), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a thrombocytaszám és a hematokrit érték rendszeres ellenőrzése. Különleges óvatosság szükséges olyan kemoterápiás készítmények alkalmazásakor, melyek önmagukban és kombinációs terápiában is ismerten súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása kimutatottan csökkenti a mieloszuppresszív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtszámmal rendelkező betegek esetében nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtszámmal rendelkező betegeknél (pl. extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknél a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofil válasz.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 5.1 pont).

A növekedési faktoral végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoetikus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmeneti pozitív eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt a tényrt figyelembe kell venni.

Különleges óvintézkedések perifériás vér progenitor sejteinek mobilizálásán áteső betegek esetében

Mobilizálás

Nem áll rendelkezésre a két ajánlott mobilizációs módszer (filgrasztim önmagában vagy mieloszuppresszív kemoterápiával kombinálva) prospektíven randomizált összehasonlítása ugyanazon a betegpopuláción. A betegek közötti egyéni különbségek, illetve a CD34⁺ sejtek laboratóriumi meghatározásai közötti különbségek mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok direkt összehasonlítása. Ezért nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizálás módszerét az adott betegre vonatkozó összesített kezelési célkitűzések alapján kell kiválasztani.

Előzetes citotoxikus kezelés

Az előzőleg extenzív mieloszuppresszív kezelésben részesült betegeknél nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor sejtszámot ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg) vagy a vérlemezke helyreállítás ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus szerek különösen toxikus hatást gyakorolnak a haemopoetikus progenitor sejt raktárra, és negatív módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan, karmusztiin (BCNU) és karboplatin kezelés csökkentheti a progenitorok számát. A melfalan, karboplatin vagy BCNU filgrasztimmal együtt adva azonban hatékonynak bizonyult a progenitor sejtek mobilizálásában. Perifériás vér progenitor sejt transzplantáció elrendelésekor javasolt az őssejt mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknél különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára a nagydózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert őssejtek mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszernek. A CD34⁺ sejtszámok áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott precíz módszer szerint változnak, ezért a más laboratóriumok vizsgálatait alapján javasolt sejtszámokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A vissza-infundált CD34⁺ sejtek száma és a nagy dózisú kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai analízise komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejtszám $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai rekonstitúciót eredményez. Ennél a minimum sejtszámnál nagyobb mértékű kinyert őssejt szám gyorsabb normalizálódást, az ennél kevesebb pedig lassúbb normalizálódást eredményez.

Különleges óvintézkedések perifériás vér progenitor sejt mobilizálásán áteső normál donoroknál

A PBPC mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén őssejt transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC mobilizáció csak azon donorok esetében vehető figyelembe, akik megfelelnek az őssejt donorokra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak. Fokozott figyelmet kell fordítani a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre.

A filgrasztim hatásosságát és biztonságosságát még nem vizsgálták 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál.

A filgrasztim alkalmazása és a leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben $< 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukapheresis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma $< 100 \times 10^9/l$ a leukapheresis előtt; általában nem szabad apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám $< 75 \times 10^9/l$.

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánssal kezelt donorokon vagy az ismert haemostasis zavarban szenvedőknél.

A filgrasztim-kezelést fel kell függeszteni, vagy dózist csökkenteni kell, ha a leukocytaszám $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

A PBPC mobilizáció céljából G-CSF-et kapó donorokat megfigyelés alatt kell tartani a hematológiai értékek normalizálódásáig.

Normál donoroknál a G-CSF alkalmazását követően átmeneti citogén változásokat figyeltek meg. Ezen változások rosszindulatú haematológiai folyamatok kifejlődésével kapcsolatos jelentősége nem ismert. A donorok biztonságosság szempontjából történő hosszú távú megfigyelése jelenleg is folyamatban van. Nem zárható ki a rosszindulatú myeloid klón elősegítésének veszélye. A hosszú távú biztonságosság nyomon követésének biztosítása céljából az apheresis centrumoknak ajánlott az őssejt donorokról szisztematikus regisztrációt vezetni és legalább 10 évig nyomon követni őket.

G-CSF-ek egészséges donoroknak és betegeknek történő beadását követően gyakori, de általában tünetmentes lépmegnagyobbodásról, illetve nagyon ritkán lérupturáról számoltak be. A léruptura néhány esetben fatális kimenetelű volt. Ezért a lép méretét gondosan monitorozni kell (pl. klinikai vizsgálattal, ultrahanggal). A léruptura diagnózisa azoknál a donoroknál és/vagy betegeknél merülhet fel, akik a has bal felső részének vagy a vállcsúcs fájdalmáról számolnak be.

A forgalomba hozatal után nagyon ritkán pulmonális mellékhatásokról (haemoptoe, tüdővérzés, tüdőinfiltrátumok, dyspnoe és hypoxia) számoltak be normál donoroknál. Gyanított vagy igazolt pulmonális mellékhatások esetén meg kell fontolni a filgrasztimmal végzett kezelés megszakítását, és megfelelő orvosi ellátást kell biztosítani.

Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC mobilizáción áteső recipienséknél

A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatás az akut és krónikus GvHD kialakulásának fokozott kockázatával járhat együtt.

Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegeknél

Vérsejtszámok

A vérlemezkeszámokat szigorúan ellenőrizni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Thrombocytopenia kialakulása esetén, vagyis, ha a vérlemezkeszám tartósan $100\,000/\text{mm}^3$ alatti, megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy a filgrasztim dózisének csökkentése.

Egyéb vérésejtváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anaemiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejtszámok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a súlyos krónikus neutropenia diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoetikus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke számlálást is magába foglaló teljes vérkép, illetve csontvelő morfológiai és karyotypus vizsgálatot kell elvégezni.

Filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő, klinikai vizsgálatban résztvevő betegeknél ritkán (kb. 3%) myelodysplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak a kongenitális neutropeniában szenvedő betegeknél figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés nem bizonyított. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket - beleértve a '7-es monosomiát' - találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Ha SCN-ben szenvedő betegeknél citogenetikai eltérés fejlődik ki, a filgrasztim-kezelés folytatásának kockázatait és előnyeit gondosan mérlegelni kell; a filgrasztim-kezelést fel kell függeszteni, ha MDS vagy leukaemia fordul elő. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonyá teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, MDS-re vagy leukaemia transzformációra. A betegeknél rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő vizsgálatot ajánlott végezni.

Egyéb különleges óvintézkedések

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, pl. a vírusfertőzéseket, ki kell zárni.

A lépmegnagyobbodás a filgrasztim-kezelés közvetlen hatása. A vizsgálatokban résztvevő betegek 31%-ánál dokumentáltak tapintható lépmegnagyobbodást. A radiográfiával mért térfogat növekedés már a filgrasztim-kezelés korai szakaszában fellépett, és állandó szinten maradt. A dózis csökkentése lassította vagy megállította a további lépmegnagyobbodást, de a betegek 3%-ában splenectomiára volt szükség. A lép méretét rendszeresen ellenőrizni kell. A hasi tapintási vizsgálat elegendő a léptérfogat rendellenes növekedésének kimutatására.

Néhány betegnél haematuria/proteinuria fordult elő. Ennek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknél nem állapították meg.

Különleges óvintézkedések HIV fertőzött betegeknél

Vérsejtszámok

Az abszolút neutrofilszámot szigorúan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám növekedéssel reagálhat a filgrasztim első dóziséra. A filgrasztim-kezelés első 2-3 napján az abszolút neutrofilszám értéket ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az abszolút neutrofilszám értéket az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 30 millió NE ($300\,\mu\text{g}$)/nap filgrasztim dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút neutrofilszám értéke széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim tervezett beadása előtt levenni.

Az emelt dózisé mieloszuppresszív gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos kockázat

A filgrasztim-kezelés önmagában nem zárja ki a mieloszuppresszív gyógyszerkészítményekkel végzett kezelés miatt kialakuló thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy gyakrabban kapja ezeket a kezeléseket, így a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. A vérkép rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

Mieloszuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, pl. a *Mycobacterium avium* komplex vagy rosszindulatú folyamatok, pl. lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy rosszindulatú elváltozásban szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem eléggé bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

Különleges óvintézkedések sarlósejtes anaemiában

Sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél a filgrasztim alkalmazás során sarlósejtes krízisről számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. A kezelőorvosoknak óvatossággal kell eljárniuk, amikor megfontolják a filgrasztim sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeken történő alkalmazását, és erre csak a lehetséges kockázat és előny gondos értékelését követően kerülhet sor.

Segédanyagok

A Biograstim szorbitot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per előretöltött fecskendő nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával egyazon napon adott filgrasztim biztonságossága és hatásossága nem bizonyított egyértelműen. A gyorsan osztódó myeloid sejtek mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt, a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kiszámú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes bizonyítékok alapján a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokkal és citokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem vizsgáltak.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, ezért valószínűleg a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen kölcsönhatás káros lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Vannak közlemények a szakirodalomban, melyekben terhes nőknél kimutatták a filgrasztim átjutását a placentán. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A filgrasztimot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A filgrasztim állati anyatejbe történő kiválasztódását nem vizsgálták. A filgrasztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a

szoptatást folytatják/függesztik fel, vagy a kezelést folytatják/függesztik fel, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A filgrasztim kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Amennyiben a beteg kimerültnek érzi magát, óvatosság szükséges gépjármű vezetésekor vagy gépek kezelésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatok során 541 daganatos beteget és 188 egészséges önkéntest kezeltek Biograstim-mal. A Biograstim klinikai vizsgálatok során megfigyelt biztonságossági profilja megegyezett a vizsgálatokban szereplő referencia termékkel kapcsolatosan jelentett profillal.

Kemoterápiás kezelésben részesülő daganatos betegeknél, valamint perifériás vér progenitor sejt mobilizálás során egészséges donorok esetében nem gyakran ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) kapilláris szivárgás szindrómát jelentettek G-CSF alkalmazását követően, mely megkésett kezelés esetén életveszélyes lehet, lásd 4.4 pont és 4.8 pont „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” c. alpont.

A publikált információk alapján az alábbi nemkívánatos hatásokat és előfordulási gyakoriságokat figyelték meg a filgrasztim-terápia során.

A nemkívánatos hatások értékelése a következő előfordulási gyakorisági adatok alapján történt:

Nagyon gyakori:	$\geq 1/10$
Gyakori:	$\geq 1/100$ – $< 1/10$
Nem gyakori:	$\geq 1/1000$ – $< 1/100$
Ritka:	$\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$
Nagyon ritka:	$< 1/10\ 000$
Nem ismert:	a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Rákos betegek esetében

A klinikai vizsgálatokban az ajánlott dózisban alkalmazott filgrasztimhoz köthető leggyakoribb nemkívánatos hatás a betegek 10%-ánál jelentkező enyhe vagy közepes intenzitású mozgásszervi fájdalom és a betegek 3%-át érintő súlyos csont-izomrendszeri fájdalom. A csont-izomrendszeri fájdalom a szokásos fájdalomcsillapítókkal általában enyhíthető. Kevésbé gyakori nemkívánatos hatások a vizeletürítési zavarok, elsősorban az enyhe vagy közepesen súlyos dysuria.

Randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban a filgrasztim nem növelte a citotoxikus kemoterápiával kapcsolatos nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságát. A filgrasztim/kemoterápia és placebo/kemoterápia kezelésben részesült betegeknél azonos gyakorisággal számoltak be nemkívánatos hatásokról, beleértve a hányingert és hányást, alopeciát, hasmenést, fáradtságot, anorexiát, mucositist, fejfájást, köhögést, bőrkiütést, mellkasi fájdalmat, általános gyengeséget, torokfájást, székrekedést és meghatározatlan fájdalmat.

A betegek 50%-ánál a laktát-dehidrogenáz (LDH), 35%-ánál az alkalikus foszfatáz, 25%-ánál a szérum húgysav és 10%-ánál a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) szintek reverzibilis, dózisfüggő és rendszerint enyhe vagy közepes mértékű emelkedése fordult elő az ajánlott dózisban alkalmazott filgrasztimmal végzett kezelés során.

Esetenként a vérnyomás átmeneti, klinikai kezelést nem igénylő csökkenéséről számoltak be.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről és végzetes kimenetelről számoltak be (lásd 5.1 pont).

Érrendszeri betegségekről, többek között veno-occlusiv betegségről és a volumendeficitről számoltak be olyan betegeknél, akiknél a nagydózisú kemoterápiát követően autológ csontvelő átültetést hajtottak végre. Filgrasztimmal való ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg.

Nagyon ritkán cutan vasculitis eseteiről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknél. A filgrasztim-kezelésben részesülő betegeknél megjelenő vasculitis kialakulásának mechanizmusa nem ismert.

Esetenként Sweet-szindróma (akut lázas dermatosis) előfordulásáról számoltak be. Ezeknek a betegeknél jelentős százaléka azonban leukaemiában szenvedett, mely betegségről ismert, hogy Sweet-szindrómával járhat együtt, ezért a filgrasztimmal kapcsolatos ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg.

Egyedi esetekben a rheumatoid arthritis súlyosbodását figyelték meg.

Filgrasztimmal kezelt rákos betegeknél pseudo-köszvényről számoltak be.

Ritkán a tüdőt érintő nemkívánatos hatásokról számoltak be, beleértve az interstitialis pneumoniát, tüdőödémát, és a pulmonalis infiltrációt, melyek következményeként néhány esetben akár fatális kimenetelű légzési elégtelenség vagy felnőttkori respiratorikus distressz szindróma (ARDS) alakult ki (lásd 4.4 pont).

Allergiás reakciók: Allergiás-típusú reakciók – beleértve az anafilaxiát, bőrkiütést, csalánkiütést, angioödémát, dyspnoét és alacsony vérnyomást – előfordulásáról számoltak be a filgrasztim-kezelésben részesülő betegeknél a kezdő vagy azt követő dózisok alkalmazását követően. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések iv. beadást követően. Néhány esetben a tünetek visszatértek a készítmény ismételt alkalmazásakor, amely ok-okozati összefüggésre utal. A filgrasztim alkalmazását teljesen fel kell függeszteni a súlyos allergiás reakciót mutató betegeknél.

Sarlósejtes krízis egyedülálló eseteiről számoltak be sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Nemkívánatos hatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett alkalikus foszfatáz-, emelkedett LDH- és emelkedett húgysavszint
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Ritka	Érrendellenesség
	Nem gyakori	Kapilláris szivárgás szindróma*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Köhögés, torokfájás
	Nagyon ritka	Tüdő infiltrátumok
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger/Hányás
	Gyakori	Székrekedés, anorexia, hasmenés, mucositis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett GGT
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Alopecia, bőrkiütés
	Nagyon ritka	Sweet-szindróma, cutan vasculitis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mellkasi fájdalom, csont-izomrendszeri fájdalom
	Nagyon ritka	Rheumatoid arthritis súlyosbodása
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon ritka	Vizeletürítési rendellenességek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kimerültség, általános gyengeség
	Nem gyakori	Nem meghatározott fájdalom
	Nagyon ritka	Allergiás reakciók

*Lásd a 4.8 pont „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” c. alpont.

Perifériás vér progenitor sejt mobilizálás során normál donorok esetében

A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatás az enyhétől közepesig terjedő intenzitású, átmeneti csont-izomrendszeri fájdalom volt. A filgrasztim-kezelést és leukapheresist követően a donorok 41%-ánál leukocytosis (fehérvérsejtszám $> 50 \times 10^9/l$), míg a donorok 35%-án thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg.

Az alkalikus foszfatáz-, LDH-, SGOT- (szérum glutamát-oxálacetát-transzamináz) és húgysavszintek átmeneti, nagyon enyhe emelkedéséről számoltak be filgrasztim-kezelést kapó normál donoroknál; a változásoknak nem voltak klinikai következményei.

Nagyon ritkán az arthritises tünetek súlyosbodását figyelték meg.

Nagyon ritkán súlyos allergiás reakciókra utaló tünetekről számoltak be.

Feltehetően filgrasztim miatt kialakuló fejfájásról számoltak be a PBPC donor vizsgálatokban.

G-CSF alkalmazását követően egészséges donoroknál és betegeknél gyakori, de általában tünetmentes lépmegegyesülésről, és nagyon ritkán léprupturáról számoltak be (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatal után pulmonális mellékhatásokról (haemoptoe, tüdővérzés, tüdőinfiltrátumok, dyspnoe és hypoxia) számoltak be normál donoroknál (lásd 4.4 pont).

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Nemkívánatos hatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	A lép megbetegedései
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett LDH
	Nem gyakori	Emelkedett SGOT, hyperuricaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Kapilláris szivárgás szindróma*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Csont-izomrendszeri fájdalom
	Nem gyakori	Rheumatoid arthritis súlyosbodása
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori	Súlyos allergiás reakciók

*Lásd a 4.8 pont „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” c. alpont.

SCN-ben szenvedő betegek esetében

SCN betegeknél filgrasztim-terápiához kapcsolódó nemkívánatos hatásokról számoltak be, és közülük néhány gyakorisága csökkent az idő múlásával.

A filgrasztimnak tulajdonítható leggyakoribb nemkívánatos hatás a csontfájdalom és általános csont-izomrendszeri fájdalom volt.

Egyéb előforduló nemkívánatos hatások közé tartozik az esetek egy kis hányadában progressziót mutató lépmegnagyobbodás és a thrombocytopenia. Fejfájásról és hasmenésről tipikusan a betegek kevesebb, mint 10%-ánál számoltak be röviddel a filgrasztim-kezelés megkezdése után. Anaemiáról és epistaxisról szintén beszámoltak.

A szérumban húgysav, tejsav-dehidrogenáz és alkalikus foszfatáz klinikai tünetek nélküli, átmeneti emelkedését figyelték meg. A nem-éhezési vércukorszint átmeneti, mérsékelt csökkenését ugyancsak megfigyelték.

A filgrasztim-terápiával esetleg összefüggő nemkívánatos hatások - melyek tipikusan az SCN betegek kevesebb, mint 2%-ánál fordultak elő - az injekció beadásának helyén jelentkező reakció, fejfájás, hepatomegalia, arthralgia, alopecia, osteoporosis és bőrkiütés.

Hosszú távú alkalmazás során az SCN betegek 2%-ánál számoltak be cutan vasculitisről. Nagyon ritkán előfordult proteinuria/haematuria.

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Nemkívánatos hatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anaemia, splenomegalia
	Gyakori	Thrombocytopenia
	Nem gyakori	A lép megbetegedései
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent glükózszint, emelkedett alkalikus foszfatáz- és emelkedett LDH-szintek, hyperuricaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Epistaxis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hepatomegalia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Alopecia, cutan vasculitis, fájdalom az injekció beadásának helyén, bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Csont-izomrendszeri fájdalom
	Gyakori	Osteoporosis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Haematuria, proteinuria

HIV betegek esetében

A klinikai vizsgálatokban a filgrasztim adásával következetesen együtt járó nemkívánatos hatások a csont-izomrendszeri fájdalom, túlnyomórészt enyhétől közepesig terjedő intenzitású csontfájdalom és izomfájdalom voltak. Az ilyen események előfordulási gyakorisága hasonló volt a rákos betegeknél tapasztaltakhoz.

Lépmegnagyobbodásról a filgrasztim-terápiával összefüggésben a betegek kevesebb, mint 3%-ánál számoltak be. Ezek minden esetben enyhének vagy közepes mértékűnek bizonyultak a fizikális vizsgálat során, jóindulatú klinikai lefolyással; egyetlen betegnél sem diagnosztizáltak hypersplenismust és egyetlen betegnél sem történt splenectomia. Mivel a lépmegnagyobbodás gyakran előfordul HIV fertőzött betegeknél, és különböző mértékben a legtöbb AIDS-es betegnél jelen van, a filgrasztim-kezeléssel való kapcsolat nem egyértelmű.

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Nemkívánatos hatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	A lép megbetegedései
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Csont-izomrendszeri fájdalom

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

G-CSF alkalmazása mellett, a forgalomba hozatalt követően kapilláris szivárgás szindróma eseteiről számoltak be. Ezek általában előrehaladott rosszindulatú megbetegedésben, illetve szepszisben szenvedő, többféle kemoterápiás gyógyszert kapó vagy aferezis kezelésben részesülő betegeknél fordultak elő (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be.

A filgrasztim-terápia felfüggesztése általában a keringő neutrofilszám 50%-os csökkenését eredményezi 1–2 napon belül; a normál értékek 1–7 napon belül állnak helyre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámias tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, kolóniastimuláló faktorok, ATC kód: L03AA02

A Biograstim hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely a funkcionális neutrofilek termelését és a csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF (filgrasztim) tartalmú Biograstim 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofilszámát, továbbá kismértékű monocyta-szám növekedést is előidéz. Néhány SCN betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is; az ilyen betegek némelyikénél a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofilszám emelkedésének mértéke dóziszfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciók tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilszám 1–2 napon belül 50%-kal csökken, és 1–7 napon belül visszatér a normális szintre.

Citotoxikus kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél a filgrasztim alkalmazása a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikum-használat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogén leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas állapotok, illetve dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél.

A filgrasztim akár monoterápiában, akár kemoterápia után alkalmazva mobilizálja a haemopoetikus progenitor sejteket a perifériás vérbe. Ezeket az autológ PBPC-ket ki lehet nyerni, és a nagy dózisú citotoxikus terápia után csontvelő átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként be lehet infundálni. A PBPC infúzió felgyorsítja a haemopoetikus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve a vérzéses szövődmények kockázatának időtartamát és a thrombocyta transfúzió szükségességét.

A filgrasztim által mobilizált allogén PBPC-ket kapó betegek haematologiai regenerációja lényegesen gyorsabb volt, ami jelentősen lecsökkentette a vérlemezkeszám támogatás nélküli rendeződésének időtartamát az allogén csontvelő átültetéséhez képest.

A G-CSF allogén csontvelő-transzplantációt követő alkalmazását értékelő egyik retrospektív európai vizsgálat azt vetette fel, hogy akut leukaemiában szenvedő betegek esetén, a G-CSF beadása után növekszik a GvHD kockázata, a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM) és a mortalitás. Egy másik nemzetközi retrospektív vizsgálatban, amelyet akut és krónikus myelogen leukaemiás betegekkel végeztek, nem észleltek a GvHD-ra, a kezeléssel összefüggő mortalitásra és a mortalitásra kifejtett hatást. Az allogén transzplantációs vizsgálatok metaanalízise, amely tartalmazta 9 retrospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 eset-kontroll vizsgálat eredményeit, nem mutatott ki az akut GvHD, valamint a krónikus GvHD kockázatára, illetve a korai, kezeléssel összefüggő mortalitásra gyakorolt hatást.

Csontvelő-transzplantáció után végzett G-CSF-kezelést követően a GvHD relatív kockázata (95%-os CI) és a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM)					
Közlemény	A vizsgálat időtartama	N	Akut, II-IV-es súlyosságú GvHD	Krónikus GvHD	TRM
Metaanalízis (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európai retrospektív vizsgálat (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Nemzetközi retrospektív vizsgálat (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Az elemzés magában foglalja az ezen időszakban végzett csontvelő-transzplantációra vonatkozó vizsgálatokat; néhány vizsgálatban GM-CSF-et (granulocita-makrofág-kolóniasztimuláló-faktor) alkalmaztak					
^b Az elemzés az ebben az időszakban csontvelő-transzplantáción átesett betegekre vonatkozik					

Normál donorok esetében az allogén PBPC transzplantációt megelőzően a filgrasztim PBPC mobilizációra történő alkalmazása két leukapheresist követően 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé a donorok többségénél. A normál donorok 10 µg/kg/nap dózist kapnak szubkután, 4–5 egymást követő napon keresztül.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos kongenitális, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő betegeknél - gyermekeknél vagy felnőtteknél - az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkenti a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV fertőzött betegeknek fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy mieloszuppresszív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV fertőzött betegeknek fokozott mértékű lenne a HIV replikáció.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokhoz hasonlóan a G-CSF *in vitro* stimuláló hatást gyakorol a humán endothel sejtekre.

A Biograstim hatásosságát és biztonságosságát randomizált, kontrolllos, fázis III vizsgálatokban, emlőrákban, tüdőrákban, és non-Hodgkin-limfómában szenvedő betegeknek vizsgálták. A súlyos neutropenia időtartama, illetve a lázas neutropenia előfordulási gyakorisága tekintetében nem volt releváns különbség a Biograstim és a referencia készítmény között.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egy randomizált, egyszeres vak, egyszeri dózissal, 196 egészséges önkéntesen végzett keresztezett elrendezésű vizsgálat azt mutatta, hogy a Biograstim farmakokinetikai profilja szubkután és intravénás beadást követően hasonló volt a referencia termékéhez.

A filgrasztim clearance elsőrendű farmakokinetikát követ mind szubkután, mind intravénás alkalmazást követően. A filgrasztim szérumszint eliminációs felezési ideje kb. 3,5 óra, a clearance kb. 0,6 ml/perc/kg. Autológ csontvelő átültetésen átesett betegek 28 napos időtartamot is elérő folyamatos filgrasztim infúziós kezelése során sem tapasztaltak gyógyszer akkumulációt vagy jelentős változást az eliminációs felezési időben. Mind intravénás, mind szubkután adagolást követően pozitív lineáris összefüggés van a filgrasztim dózisa és szérumszintje között. Az ajánlott adagok szubkután beadását követően a szérumszint 10 ng/ml felett maradt 8–16 órán keresztül. A megoszlási térfogat a vérben megközelítőleg 150 ml/kg.

Rákos betegeknek a Biograstim és a referencia készítmény farmakokinetikai profilja hasonló volt mind egyszeri, mind ismételt dózisú szubkután alkalmazás után.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és helyi toleranciára vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok a várt farmakológiai hatásokat igazolták, többek között a leukocytaszám emelkedését, myeloid hyperplasiát a csontvelőben, extramedullaris haematopoiesist és lépmegegyesülést.

Patkányoknál nem figyeltek meg sem a hím, sem a nőstény egyedek fertilitását, sem a terhességet befolyásoló hatást. Patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok alapján a filgrasztim nem mutatott teratogén hatást. Nyulaknál fokozott magzatvesztést figyeltek meg, de nem tapasztaltak malformációt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Jégegcsav
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)
Poliszorbit 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Biograstim nem hígítható nátrium-klorid oldattal.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A hígított filgrasztim üvegen és műanyagon is adszorbeálódhat, kivéve azokat az eseteket, amikor a hígítást a 6.6 pontban leírtaknak megfelelően végezték.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Hígítás után: A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitását 2–8°C-on bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontás utáni tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelősségét képezik, ami szokásos esetben, 2–8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aseptikus körülmények között végezték el.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú, üvegből készült előretöltött fecskendő tartósan rögzített, rozsdamentes acéltűvel ellátva, a tűszúrás okozta sérülések, illetve az ismételt felhasználás megelőzésére szolgáló védőeszközzel vagy anélkül.

0,8 ml oldatot tartalmazó 1, 5, vagy 10 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás, és 10 (2 dobozban 5 db) 0,8 ml oldattal előretöltött fecskendőt tartalmazó többszörös kiszerelési egység.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Amennyiben szükséges, a Biograstim 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos infúzióval hígítható.

A végső hígított koncentráció semmilyen körülmények között ne legyen 0,2 millió NE (2 µg)/ ml értéknél alacsonyabb.

Felhasználás előtt az oldatot vizuális ellenőrzésnek kell alávetni. Csak a tiszta, részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió NE (15 µg)/ml-nél alacsonyabb koncentrációban adják, humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml koncentráció.

Példa: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió NE-nél (300 µg) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

Ha a Biograstim-ot 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval hígítják, az így elkészített oldat már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (a polipropilén és polietilén egy kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

A Biograstim nem tartalmaz semmilyen tartósítószeret. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt a Biograstim fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

A fagypont alatti véletlen jellegű hőmérséklet-expozíció nem gyakorol káros hatást a Biograstim stabilitására.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. szeptember 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. július 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litvánia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biograstim 30 millió NE/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió

filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Előretöltött fecskendőnként 30 millió nemzetközi egység [NE] (300 mikrogramm) filgrasztim 0,5 ml oldatban (60 millió NE/ml, 600 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-hidroxid, jégecetsav, szorbit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió

1 db, 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

5 db, 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

5 db, 0,5 ml oldatot tartalmazó, védőeszközzel ellátott előretöltött fecskendő

10 db, 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra és intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri használatra.

Kérjük az alábbiak szerint használni.

A felírt dózis doboza

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/450/001 1 db előretöltött fecskendő
EU/1/08/450/002 5 db előretöltött fecskendő
EU/1/08/450/004 10 db előretöltött fecskendő
EU/1/08/450/009 5 db, védőeszközzel ellátott előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Biograstim 30 millió NE/0,5 ml

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biograstim 48 millió NE/0,8 ml oldatos injekció vagy infúzió

filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Előretöltött fecskendőnként 48 millió nemzetközi egység [NE] (480 mikrogramm) filgrasztim 0,8 ml oldatban (60 millió NE/ml, 600 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-hidroxid, jégecetsav, szorbit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió

1 db, 0,8 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

5 db, 0,8 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

5 db, 0,8 ml oldatot tartalmazó, védőeszközzel ellátott előretöltött fecskendő

10 db, 0,8 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra és intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri használatra.

Kérjük az alábbiak szerint használnia:

A felírt dózis doboza

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/450/005 1 db előretöltött fecskendő
EU/1/08/450/006 5 db előretöltött fecskendő
EU/1/08/450/008 10 db előretöltött fecskendő
EU/1/08/450/010 5 db, védőeszközzel ellátott előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Biograstim 48 millió NE/0,8 ml

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Többszörös kiszerezési egység külső csomagolása – blue box-szal

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biograstim 30 millió NE/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió

filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Előretöltött fecskendőnként 30 millió nemzetközi egység [NE] (300 mikrogramm) filgrasztim 0,5 ml oldatban (60 millió NE/ml, 600 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-hidroxid, jégecetsav, szorbit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió

Többszörös kiszerezési egység: 10 db (két 5 db-os csomag), 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra és intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri használatra.

Kérjük az alábbiak szerint használni.

A felírt dózis doboza

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/08/450/003 2 × 5 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Többszörös kiszerezési egység külső csomagolása – blue box-szal

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biograstim 48 millió NE/0,8 ml oldatos injekció vagy infúzió

filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Előretöltött fecskendőnként 48 millió nemzetközi egység [NE] (480 mikrogramm) filgrasztim 0,8 ml oldatban (60 millió NE/ml, 600 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-hidroxid, jégecetsav, szorbit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió

Többszörös kiszerezési egység: 10 db (két 5 db-os csomag), 0,8 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra és intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri használatra.

Kérjük az alábbiak szerint használni.

A felírt dózis doboza

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/08/450/007 2 × 5 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Többszörös kiszerezési egység – blue box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biograstim 30 millió NE/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió

filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Előretöltött fecskendőnként 30 millió nemzetközi egység [NE] (300 mikrogramm) filgrasztim 0,5 ml oldatban (60 millió NE/ml, 600 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-hidroxid, jégecsav, szorbit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió

5 db, 0,5 ml oldatot tartalmazó, védőeszköz nélküli előretöltött fecskendő. A többszörös kiszerezési egység tartalma külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra és intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri használatra.

Kérjük az alábbiak szerint használni.

A felírt dózis doboza

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/08/450/003 2 x 5 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Biograstim 30 millió NE/0,5 ml

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Többszörös kiszerezési egység – blue box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Biograstim 48 millió NE/0,8 ml oldatos injekció vagy infúzió

filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Előretöltött fecskendőnként 48 millió nemzetközi egység [NE] (480 mikrogramm) filgrasztim 0,8 ml oldatban (60 millió NE/ml, 600 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-hidroxid, jégecetsav, szorbit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió

5 db 0,8 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő. A többszörös kiszerezési egység tartalma külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra és intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri használatra.

Kérjük az alábbiak szerint használni.

A felírt dózis doboza

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/08/450/007 2 x 5 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Biograstim 48 millió NE/0,8 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött fecskendő

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Biograstim 30 millió NE/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió

filgrasztim

SC

IV

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött fecskendő

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Biograstim 48 millió NE/0,8 ml oldatos injekció vagy infúzió

filgrasztim

SC

IV

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Biograstim 30 millió NE/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió Biograstim 48 millió NE/0,8 ml oldatos injekció vagy infúzió

filgrasztim

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Biograstim és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Biograstim alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Biograstim-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Biograstim-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Információk az öninjekcióról
8. Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

1. Milyen típusú gyógyszer a Biograstim és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Biograstim

A Biograstim hatóanyaga a filgrasztim. A filgrasztim egy fehérje, melyet biotechnológiai módszerekkel állítanak elő az *Escherichia coli* nevű baktériumban. A vegyület a citokineknek nevezett fehérjecsoporthoz tartozik, és nagyon hasonlít a szervezetben termelődő egyik természetes fehérjéhez (amelynek neve granulocita-kolónia stimuláló faktor [G-CSF]). A filgrasztim arra serkenti a csontvelőt (azt a szövetet, ahol az új vörsejtek termelődnek), hogy több vörsejtet állítson elő, főként bizonyos típusú fehérvörsejteket. A fehérvörsejtek fontos szerepet játszanak a fertőzések leküzdésében.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Biograstim

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek a Biograstim készítményt, hogy elősegítse, hogy szervezetében több fehérvörsejt termelődjön. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy miért szükséges a Biograstim-kezelés. A Biograstim számos különböző állapotban használható, amelyek a következők lehetnek:

- kemoterápia,;
- csontvelő átültetés;
- súlyos, krónikus fehérvörsejt szám csökkenés (neutropénia);
- az emberi immunhiányt okozó vírussal (HIV) fertőzött betegek kórosan lecsökkent fehérvörsejtszáma (neutropéniája);
- perifériás vér őssejtjeinek mobilizálása (vér őssejt adáshoz).

2. Tudnivalók a Biograstim alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Biograstim-ot

- ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Biograstim alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- ha köhög, lázas és nehézlégzés alakul ki. Ezek a tünetek a tüdő megbetegedésének következményei lehetnek (lásd a „4. Lehetséges mellékhatások” c. pont);
- ha sarlósejtes vérszegénysége van (egy örökletes betegség, melyet sarló alakú vörösvértestek képződése jellemez);
- ha fájdalmat érez a has bal felső részén vagy a vállcsúcsban. Ezek a tünetek a lép megbetegedésének következményei lehetnek (lásd a „4. Lehetséges mellékhatások” c. pont).
- ha a vért érintő bizonyos betegségekben szenved (például Kostman-szindróma, mielodiszplázias szindróma, a leukémia különböző fajtái);
- ha csontritkulásban szenved. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőriztetheti a csontsűrűséget.
- ha bármilyen egyéb megbetegedésben szenved, különösen, ha úgy véli, valamilyen fertőzése van.

Amennyiben a csontrendszeri képalkotó vizsgálatot fognak végezni Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy Biograstim-kezelésben részesül.

A Biograstim-kezelés alatt rendszeres vérvizsgálatra lesz szüksége, annak érdekében, hogy ellenőrizni lehessen a vér neutrofil és egyéb fehérvérsejtjeinek számát. Ezek az adatok tájékoztatják a kezelőorvost a kezelés hatékonyságáról, és arról, hogy szükség van-e a kezelés folytatására.

Egyéb gyógyszerek és a Biograstim

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazza a Biograstim-ot a kemoterápia előtti és utáni 24 órában.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Biograstim-ot terhes nőknél nem vizsgálták. Ezért kezelőorvosa úgy dönthet, hogy Ön nem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

Nem ismeretes, hogy a filgrasztim bejut-e az anyatejbe. Ezért kezelőorvosa fogja eldönteni, használhatja-e a gyógyszert szoptatás alatt vagy sem.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha kimerültséget érez, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Biograstim szorbitot és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per előretöltött fecskendő nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Biograstim-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja...

Az Ön számára szükséges Biograstim adag egyrészt attól az állapottól függ, amelyre a Biograstim-ot kapja, másrészt a testtömegétől. Kezelőorvosa közölni fogja Önnel, mikor hagyja abba a Biograstim alkalmazását. Teljesen normális, ha több Biograstim-kezelési cikluson is átesik.

Biograstim és a kemoterápia

A szokásos adag naponta 0,5 millió nemzetközi egység (NE) testtömeg-kilogrammonként. Például, ha az Ön testsúlya 60 kg, az Ön napi adagja 30 millió nemzetközi egység (NE) lesz. A Biograstim első adagját általában 24 órával a kemoterápia után fogja megkapni. A kezelés szokásos időtartama körülbelül 14 nap. Bizonyos betegségekből azonban hosszabb, akár egy hónapig tartó kezelés is szükséges lehet.

Biograstim és a csontvelő átültetés

A szokásos kezdő adag naponta 1 millió nemzetközi egység (NE) testtömeg-kilogrammonként. Például, ha az Ön testtömege 60 kg, az Ön napi adagja 60 millió nemzetközi egység (NE) lesz. Az első Biograstim adagot legalább 24 órával a kemoterápia után, de az elvégzett csontvelő transzfúziót követő 24 órán belül kell megkapnia. Kezelőorvosa naponta elvégzett vérvizsgálatokkal fogja ellenőrizni a kezelés hatásosságát és azt, hogy melyik a legmegfelelőbb adag az Ön számára. A kezelést akkor szüneteltetik meg, ha a vér fehérvérsejtszáma elér egy adott értéket.

Biograstim és a hosszú ideje fennálló, kórosan csökkent fehérvérsejtszám (súlyos, krónikus neutropénia)

A szokásos kezdő adag testtömeg-kilogrammonként napi 0,5 millió és 1,2 millió nemzetközi egység (NE) között mozog, amit egyetlen vagy megosztott adagban kap meg. Kezelőorvosa ezután vérvizsgálatokkal ellenőrzi a kezelés hatásosságát és azt, hogy melyik adagolás a legmegfelelőbb az Ön számára. A kórosan csökkent fehérvérsejtszám (neutropénia) kezelése hosszú távú Biograstim-kezelést igényel.

Biograstim és az emberi immunhiány vírus (HIV) által okozott fertőzésben szenvedő betegek kórosan csökkent fehérvérsejt száma (neutropénia)

A szokásos kezdő adag napi 0,1 millió és 0,4 millió nemzetközi egység (NE) között mozog testtömeg-kilogrammonként. Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokkal ellenőrzi a kezelés hatásosságát. Amint a fehérvérsejtek száma visszatért a normális szintre, a kezelés gyakoriságát kevesebb, mint napi egyszeri adagra lehet csökkenteni. A kezelőorvos továbbra is rendszeres vérvizsgálatokkal ellenőrzi az eredményeket, és a legmegfelelőbb adagot írja elő Önnel. A vér normális fehérvérsejt számának fenntartása érdekében hosszú távú Biograstim-kezelésre is szükség lehet.

Biograstim és perifériás vér őssejt mobilizálás

Ha Ön saját maga számára ad őssejteket, a szokásos adag naponta 0,5 millió-1 millió nemzetközi egység (NE) testtömeg-kilogrammonként. A Biograstim-kezelés 2 hétig vagy kivételes esetekben ennél hosszabb ideig is tarthat. Kezelőorvosa vérvizsgálatok segítségével dönti el, hogy melyik a legalkalmasabb időpont az őssejtek begyűjtésére.

Ha Ön másik személynek ad őssejteket (donor), a szokásos adag naponta 1 millió nemzetközi egység (NE) testtömeg-kilogrammonként. A Biograstim-kezelés 4-5 napig tart.

Az alkalmazás módja

Ezt a gyógyszert vénába adott (iv.) infúzió vagy szubkután (sc.) (bőr alá adott) injekció formájában alkalmazzák. Ha Ön ezt a készítményt bőr alá adott (szubkután) injekcióban kapja, kezelőorvosa javasolhatja, hogy tanulja meg beadni magának az injekciókat. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellátja Önt az ehhez szükséges útmutatásokkal. Enélkül a képzés nélkül ne próbálja meg beadni magának az injekciót. A szükséges információk egy része megtalálható a betegtájékoztató végén, de betegsége megfelelő kezeléséhez elengedhetetlen a szoros és állandó együttműködés a kezelőorvossal.

Ha az előírtnál több Biograstim-ot alkalmazott

Ha az előírtnál több Biograstim-ot alkalmazott, a lehető leghamarabb keresse fel kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Biograstim-ot

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott injekció pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Biograstim alkalmazását

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyja a Biograstim alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Jelentős mellékhatások

- Beszámoltak allergiás reakciókról, például bőrkiütésről, a bőr felszínéből kiemelkedő, viszkető területek megjelenéséről, valamint gyengeséggel, vérnyomáscsökkenéssel, légzési nehézséggel és az arc duzzanatával járó súlyos allergiás reakciókról. Ha úgy gondolja, hogy ilyen típusú reakciók jelentek meg Önnél, abba kell hagynia a Biograstim injekció alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz.
- A lép megnagyobbodásáról és léprepedésről is beszámoltak. A léprepedés egyes esetei végzetes kimenetelűek voltak. Fontos, hogy azonnal értesítse kezelőorvosát, **ha a has bal felső területén vagy a bal vállcsúcsban** érez fájdalmat, ugyanis ezek a lépet érintő probléma tünetei lehetnek.
- Köhögés, láz vagy nehéz, illetve fájdalmas légzés súlyos, a tüdőt érintő mellékhatások, például tüdőgyulladás, és légzési elégtelenség (respiratorikus distressz szindróma) jelei lehetnek, amely halálos lehet. Ha lázas lesz vagy a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- Fontos, hogy haladéktalanul felkeresse kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike vagy azok közül egyszerre több is jelentkezik Önnél: vizenyő és duzzadás, mely ritkább vizeletürítéssel járhat, légzési nehézség, a has duzzadása és teltségérzés, valamint általános fáradtság-érzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki. Ezek nem gyakori állapot (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), az úgynevezett „kapilláris szivárgás szindróma” tünetei lehetnek, ami a vér hajszálerekből testbe történő szivárgását okozza, és azonnali orvosi ellátást igényel.
- Ha Ön sarlósejtes vérszegénységben szenved, mindenképpen tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni a Biograstim készítményt. Néhány filgrasztim-kezelésben részesülő, sarlósejtes vérszegénységben szenvedő betegnél sarlósejtes krízis alakult ki.
- Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egy betegnél fordulhat elő) mellékhatásként a filgrasztim csont- és izomfájdalmat okozhat. Kérdezze meg kezelőorvosát, milyen gyógyszereket szedhet az ilyen panaszok enyhítésére.

A következő, további mellékhatásokat is tapasztalhatja:

Rákos megbetegedésben szenvedőknél

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egy betegnél fordulhat elő):

- bizonyos máj- vagy vérenzimszintek emelkedett értéke, a vér magas húgysavszintje,
- hányinger, hányás,
- mellkasi fájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- fejfájás
- köhögés, torokfájás,
- székrekedés, étvágytalanság, hasmenés, az emésztőrendszer belső felszínét borító nyálkahártya gyulladása és fekélyesedése (mukozitisz),
- hajhullás, bőrkiütés,
- fáradtság, általános gyengeség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- meghatározatlan fájdalom.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- érrendszeri betegségek, amelyek a végtagok fájdalmát, vöröses elszíneződését és duzzanatát idézhetik elő.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- lázzal járó fájdalmas, szilvakék bőrkidudorodások megjelenése a végtagokon és néha az arcon és a nyakon (Sweet-szindróma); érgyulladás, gyakran bőrkiütésekkel kísérve,
- reumás állapot romlása,
- fájdalmas vizelet, vizeletelési nehézség.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- az átültetett csontvelő kilökődése,
- átmeneti vérnyomáscsökkenés,
- köszvényhez hasonló ízületi fájdalom és duzzanat.

Egészséges összejt donoroknál

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egy betegnél fordulhat elő):

- a fehérvérsejtek számának emelkedése, a vérlemezkék számának csökkenése, aminek következménye a vérzések, vérálfutások fokozott kockázata lehet,
- fejfájás.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- bizonyos vérenzimszintek emelkedett értéke.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- bizonyos májenzimszintek emelkedett értéke, a vér magas húgysavszintje,
- reumás állapot romlása.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- köhögés; láz és nehézlégzés vagy véres köpet.

Súlyos krónikus neutropéniában szenvedő betegeknek

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egy betegnél fordulhat elő):

- a vörösvértestek számának csökkenése, ami sápadtsággal, gyengeséggel vagy légszomjjal járhat,
- alacsony vércukorszint, bizonyos vérenzimszintek emelkedett értéke, a vér magas húgysavszintje,
- orrvérzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- a vérlemezkék számának csökkenése, aminek következménye a vérzések, vérálfutások fokozott kockázata lehet,
- fejfájás,
- hasmenés,

- májnagyobbodás,
- hajhullás, az erek gyulladása, fájdalom az injekció beadásának helyén, bőrkiütés,
- a csontok kalciumvesztése, ízületi fájdalom.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- vér, illetve fehérje megjelenése a vizeletben.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Biograstim-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső dobozon és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat zavaros vagy szilárd részecskék láthatók benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Biograstim?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim. Az oldatos injekció vagy infúzió milliliterenként 60 millió nemzetközi egység (NE) (600 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz.
Biograstim 30 millió NE/0,5 ml: Előretöltött fecskendőnként 30 millió nemzetközi egység [NE] (300 mikrogramm) filgrasztim 0,5 ml oldatban.
Biograstim 48 millió NE/0,8 ml: Előretöltött fecskendőnként 48 millió nemzetközi egység [NE] (480 mikrogramm) filgrasztim 0,8 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: nátrium-hidroxid, jégecetsav, szorbit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

Milyen a Biograstim külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Biograstim védőeszközzel ellátott vagy anélküli előretöltött fecskendőbe töltött oldatos injekció vagy infúzió. A Biograstim tiszta, színtelen oldat. Minden egyes előretöltött fecskendő vagy 0,5 ml vagy 0,8 ml oldatot tartalmaz.

A Biograstim 1, 5, vagy 10 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagban vagy 10 (2 dobozban 5 db) előretöltött fecskendőt tartalmazó többszörös kiszerelési egységben kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Németország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

7. Információk az öninjekciózásról

Ez a rész információkat tartalmaz arról, hogy miként adhatja be magának a Biograstim injekciót. Fontos, hogy ne próbálja beadni magának az injekciót addig, amíg kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől nem kapta meg az ehhez szükséges speciális kiképzést. Ha nem biztos abban, hogyan kell beadnia saját magának a készítményt vagy bármilyen egyéb kérdése van, kérjen segítséget kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Fontos, hogy a használt fecskendőket tűszúrás-biztos hulladékgyűjtőbe dobja ki.

Hogyan tudom befecskendezni magamnak a Biograstim készítményt?

Az injekciót közvetlenül a bőr alá kell beadni. A befecskendezésnek ezt a módját szubkután injekciónak nevezik. Az injekciót minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell beadnia magának.

Szükséges eszközök

A szubkután injekció beadásához szükséges eszközök:

- a Biograstim előretöltött fecskendő;
- alkoholos vagy más, bőrfertőtlenítésre alkalmas kendő;
- olyan hulladékgyűjtő, amelynek falán nem hatol át a tű (a kórházban vagy gyógyszerárban beszerezhető műanyag hulladékgyűjtő), a fecskendők biztonságos megsemmisítése érdekében.

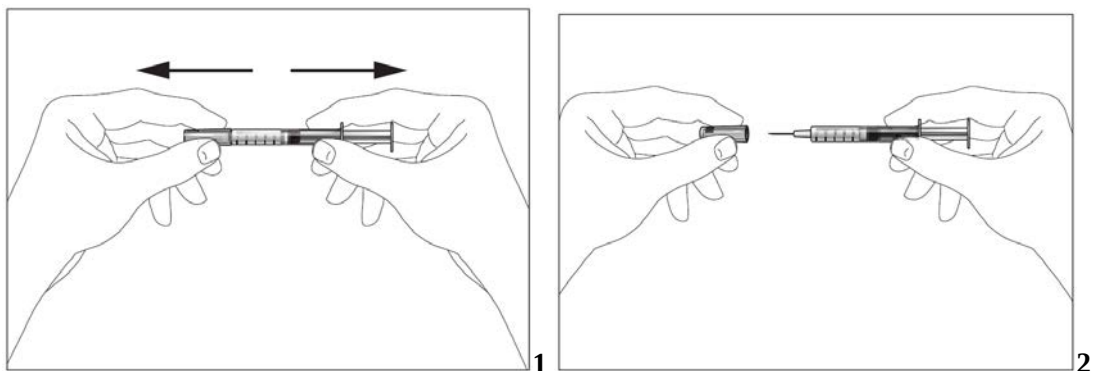
Mit kell tennem, mielőtt beadmam magamnak a Biograstim szubkután injekciót?

1. Próbálja meg minden nap körülbelül ugyanabban az időben beadni magának az injekciót.
2. Vegye ki a Biograstim előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből.
3. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén látható lejáratási időt (Felh.:). Ne használja fel a készítményt, ha a feltüntetett hónap utolsó napja már elmúlt.
4. Ellenőrizze a Biograstim oldat küllemét. Tiszta és színtelen folyadéknak kell lennie. Tilos felhasználni a készítményt, ha szilárd részecskék láthatók benne.
5. Kevésbé kellemetlen érzést kelt az injekció, ha az előretöltött fecskendőt 30 percig állni hagyja, hogy az oldat elérje a szobahőmérsékletet, vagy a fecskendőt pár percig óvatosan tartsa a markában. Semmilyen más módon ne próbálja felmelegíteni a Biograstim injekciót (pl. **ne** tegye mikrohullámú sütőbe vagy forró vízbe).
6. **Ne** távolítsa el a fecskendő védőborítását, csak akkor, ha készen áll az injekció beadására.
7. **Alaposan mosson kezet.**
8. Keressen egy kényelmes, jól megvilágított helyet, és minden szükséges eszközt helyezzen elérhető közelségbe (a Biograstim előretöltött fecskendőt, az alkoholos kendőket és a speciális hulladékgyűjtőt).

Hogyan készítem elő a Biograstim injekciót?

A Biograstim befecskendezése előtt a következőket kell tennie:

1. Fogja meg a fecskendőt és óvatosan, csavarás nélkül húzza le a tűről a védőborítót. Egyenesen kell húznia, ahogyan azt a 1. és 2. ábra mutatja. Ne érintse meg a tűt, és ne nyomja meg a fecskendő dugattyúját.

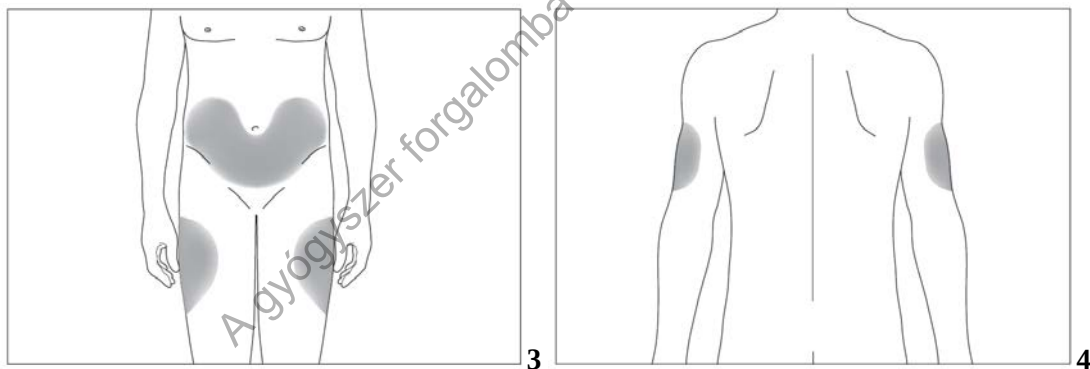


2. Előfordulhat, hogy az előretöltött fecskendőben apró légbuborékok vannak. Ha légbuborékokat talál, ujjával finoman ütögesse meg a fecskendőt, amíg a buborékok a fecskendő felső részében össze nem gyűlnek. A fecskendőt felfelé tartva nyomja felfelé a dugattyút, és távolítson el minden levegőt a fecskendőből.
3. A fecskendő hengerén található egy beosztás. A fecskendő dugattyúját addig a számig (ml) nyomja, ami megfelel a kezelőorvos által Önnek felírt Biograstim adagnak.
4. Még egyszer ellenőrizze, hogy a megfelelő Biograstim adag van a fecskendőben.
5. Az előretöltött fecskendő most már használatra kész.

Hová kell beadni az injekciót?

Az injekció beadásának legmegfelelőbb helyei:

- a comb felső része; és
- a has területe, kivéve a köldök körüli területet (lásd 3. ábra).



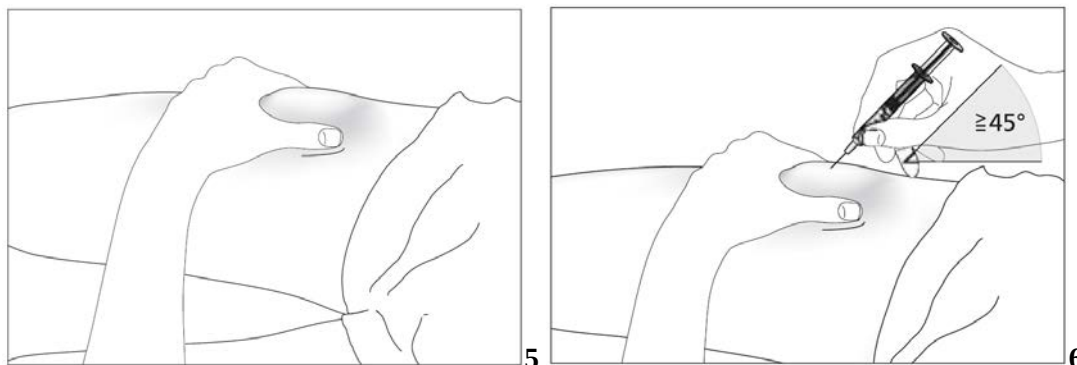
Ha valaki más adja be az injekciót, a felkarok hátsó felszíne is alkalmazható (lásd 4. ábra).

Javasolt naponta váltogatni az injekció beadásának helyét, hogy elkerülhető legyen a beadás helyén esetleg kialakuló fájdalom.

Hogyan kell beadni az injekciót?

1. Az alkoholos kendővel fertőtlenítse a bőrfelületet, majd a bőrt csípje a hüvelyk- és mutatóujja közé, anélkül, hogy erősen szorítaná ezt a részt (lásd 5. ábra).
2. A tűt teljesen nyomja bele a bőrbe, ahogyan azt a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mutatta (lásd 6. ábra).
3. Finoman húzza vissza a dugattyút, ezzel ellenőrizhető, hogy a tű nem szúrt át valamilyen eret. Ha a fecskendőben vért lát, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
4. A folyadékot lassan és egyenletesen fecskendezze be úgy, hogy a bőrt közben folyamatosan összecsiszolja.
5. Csak a kezelőorvos által előírt adagot fecskendezze be.

6. A folyadék befecskendezése után húzza ki a tűt, és engedje el a becsipentett bőrterületet.
7. Minden egyes fecskendő csak egy injekció beadására használható. Ne használja fel a fecskendőben maradt Biograstim oldatot.



Ne feledje

Ha bármilyen problémája van, kérjük, ne tartózkodjon tanácsot kérni kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Hogyan kell kidobni a használt fecskendőket

- Ne húzza vissza a használt tű védőborítóját.
- Az elhasznált fecskendőket helyezze a speciális (a véletlenszerű tűszúrás ellen védő) hulladékgyűjtőbe, és ezt a konténert tartsa gyermekektől elzárt helyen.
- A megtelt speciális hulladékgyűjtőt a kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész utasításainak megfelelően dobja ki.
- Használt fecskendőt soha ne dobjon ki normál háztartási hulladékgyűjtőbe.

8. Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Biograstim nem tartalmaz semmilyen tartósítószeret. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt a Biograstim fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

A fagyponthoz alatti véletlen jellegű hőmérséklet-expozíció nem gyakorol káros hatást a Biograstim stabilitására.

A Biograstim nem hígítható nátrium-klorid oldattal. Ez a gyógyszerkészítmény kizárólag az alábbiakban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. A hígított filgrasztim üvegen és műanyagban is adszorbeálódhat, kivéve azokat az eseteket, amikor a hígítást az alábbiakban leírtaknak megfelelően végezték.

Amennyiben szükséges, a Biograstim 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos infúzióval hígítható. A végső hígított koncentráció semmilyen körülmények között ne legyen 0,2 millió NE (2 µg)/ml értéknél alacsonyabb. Felhasználás előtt az oldatot vizuális ellenőrzésnek kell alávetni. Csak a tiszta, részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni. Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió NE (15 µg)/ml-nél alacsonyabb koncentrációban adják, humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml koncentráció. Példa: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió NE-nél (300 µg) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni. Ha a Biograstim-ot 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval hígítják, az így elkészített oldat már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (a polipropilén és polietilén egy kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Hígítás után: A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitását 2–8°C-on bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell

használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontás utáni tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelősségét képezik, ami szokásos esetben, 2-8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Biograstim 30 millió NE/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió

Biograstim 48 millió NE/0,8 ml oldatos injekció vagy infúzió

filgrasztim

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Biograstim és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Biograstim alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Biograstim-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Biograstim-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Információk az öninjekcióról
8. Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

1. Milyen típusú gyógyszer a Biograstim és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Biograstim

A Biograstim hatóanyaga a filgrasztim. A filgrasztim egy fehérje, melyet biotechnológiai módszerekkel állítanak elő az *Escherichia coli* nevű baktériumban. A vegyület a citokineknek nevezett fehérjecsoporthoz tartozik, és nagyon hasonlít a szervezetben termelődő egyik természetes fehérjéhez (amelynek neve granulocita-kolónia stimuláló faktor [G-CSF]). A filgrasztim arra serkenti a csontvelőt (azt a szövetet, ahol az új vörsejtek termelődnek), hogy több vörsejtet állítson elő, főként bizonyos típusú fehérvörsejteket. A fehérvörsejtek fontos szerepet játszanak a fertőzések leküzdésében.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Biograstim

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek a Biograstim készítményt, hogy elősegítse, hogy szervezetében több fehérvörsejt termelődjön. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy miért szükséges a Biograstim-kezelés. A Biograstim számos különböző állapotban használható, amelyek a következők lehetnek:

- kemoterápia;
- csontvelő átültetés;
- súlyos, krónikus fehérvörsejt szám csökkenés (neutropénia);
- az emberi immunhiányt okozó vírussal (HIV) fertőzött betegek kórosan lecsökkent fehérvörsejtszáma (neutropéniája);
- perifériás vér őssejtjeinek mobilizálása (vér őssejt adáshoz).

2. Tudnivalók a Biograstim alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Biograstim-ot

- ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Biograstim alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- ha köhög, lázas és nehézlégzés alakul ki. Ezek a tünetek a tüdő megbetegedésének következményei lehetnek (lásd a „4. Lehetséges mellékhatások” c. pont);
- ha sarlósejtes vérszegénysége van (egy örökletes betegség, melyet sarló alakú vörösvértestek képződése jellemez);
- ha fájdalmat érez a has bal felső részén vagy a vállcsúcsban. Ezek a tünetek a lép megbetegedésének következményei lehetnek (lásd a „4. Lehetséges mellékhatások” c. pont).
- ha a vért érintő bizonyos betegségekben szenved (például Kostman-szindróma, mielodiszplázias szindróma, a leukémia különböző fajtái);
- ha csonttritkulásban szenved. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőriztetheti a csontsűrűséget.
- ha bármilyen egyéb megbetegedésben szenved, különösen, ha úgy véli, valamilyen fertőzése van.

Amennyiben a csontrendszeri képalkotó vizsgálatot fognak végezni Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy Biograstim-kezelésben részesül.

A Biograstim-kezelés alatt rendszeres vérvizsgálatra lesz szüksége, annak érdekében, hogy ellenőrizni lehessen a vér neutrofil és egyéb fehérvérsejtjeinek számát. Ezek az adatok tájékoztatják a kezelőorvost a kezelés hatékonyságáról, és arról, hogy szükség van-e a kezelés folytatására.

Egyéb gyógyszerek és a Biograstim

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazza a Biograstim-ot a kemoterápia előtti és utáni 24 órában.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Biograstim-ot terhes nőknél nem vizsgálták. Ezért kezelőorvosa úgy dönthet, hogy Ön nem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

Nem ismeretes, hogy a filgrasztim bejut-e az anyatejbe. Ezért kezelőorvosa fogja eldönteni, használhatja-e a gyógyszert szoptatás alatt vagy sem.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha kimerültséget érez, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Biograstim szorbitot és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per előretöltött fecskendő nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Biograstim-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja...

Az Ön számára szükséges Biograstim adag egyrészt attól az állapottól függ, amelyre a Biograstim-ot kapja, másrészt a testtömegétől. Kezelőorvosa közölni fogja Önnel, mikor hagyja abba a Biograstim alkalmazását. Teljesen normális, ha több Biograstim-kezelési cikluson is átesik.

Biograstim és a kemoterápia

A szokásos adag naponta 0,5 millió nemzetközi egység (NE) testtömeg-kilogrammonként. Például, ha az Ön testsúlya 60 kg, az Ön napi adagja 30 millió nemzetközi egység (NE) lesz. A Biograstim első adagját általában 24 órával a kemoterápia után fogja megkapni. A kezelés szokásos időtartama körülbelül 14 nap. Bizonyos betegségekből azonban hosszabb, akár egy hónapig tartó kezelés is szükséges lehet.

Biograstim és a csontvelő átültetés

A szokásos kezdő adag naponta 1 millió nemzetközi egység (NE) testtömeg-kilogrammonként. Például, ha az Ön testtömege 60 kg, az Ön napi adagja 60 millió nemzetközi egység (NE) lesz. Az első Biograstim adagot legalább 24 órával a kemoterápia után, de az elvégzett csontvelő transzfúziót követő 24 órán belül kell megkapnia. Kezelőorvosa naponta elvégzett vérvizsgálatokkal fogja ellenőrizni a kezelés hatásosságát és azt, hogy melyik a legmegfelelőbb adag az Ön számára. A kezelést akkor szüneteltetik meg, ha a vér fehérvérsejtszáma elér egy adott értéket.

Biograstim és a hosszú ideje fennálló, kórosan csökkent fehérvérsejtszám (súlyos, krónikus neutropénia)

A szokásos kezdő adag testtömeg-kilogrammonként napi 0,5 millió és 1,2 millió nemzetközi egység (NE) között mozog, amit egyetlen vagy megosztott adagban kap meg. Kezelőorvosa ezután vérvizsgálatokkal ellenőrzi a kezelés hatásosságát és azt, hogy melyik adagolás a legmegfelelőbb az Ön számára. A kórosan csökkent fehérvérsejtszám (neutropénia) kezelése hosszú távú Biograstim-kezelést igényel.

Biograstim és az emberi immunhiány vírus (HIV) által okozott fertőzésben szenvedő betegek kórosan csökkent fehérvérsejt száma (neutropénia)

A szokásos kezdő adag napi 0,1 millió és 0,4 millió nemzetközi egység (NE) között mozog testtömeg-kilogrammonként. Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokkal ellenőrzi a kezelés hatásosságát. Amint a fehérvérsejtek száma visszatért a normális szintre, a kezelés gyakoriságát kevesebb, mint napi egyszeri adagra lehet csökkenteni. A kezelőorvos továbbra is rendszeres vérvizsgálatokkal ellenőrzi az eredményeket, és a legmegfelelőbb adagot írja elő Önnek. A vér normális fehérvérsejt számának fenntartása érdekében hosszú távú Biograstim-kezelésre is szükség lehet.

Biograstim és perifériás vér őssejt mobilizálás

Ha Ön saját maga számára ad őssejteket, a szokásos adag naponta 0,5 millió-1 millió nemzetközi egység (NE) testtömeg-kilogrammonként. A Biograstim-kezelés 2 hétig vagy kivételes esetekben ennél hosszabb ideig is tarthat. Kezelőorvosa vérvizsgálatok segítségével dönti el, hogy melyik a legalkalmasabb időpont az őssejtek begyűjtésére.

Ha Ön másik személynek ad őssejteket (donor), a szokásos adag naponta 1 millió nemzetközi egység (NE) testtömeg-kilogrammonként. A Biograstim-kezelés 4-5 napig tart.

Az alkalmazás módja

Ezt a gyógyszert vénába adott (iv). infúzió vagy szubkután (sc.) (bőr alá adott) injekció formájában alkalmazzák. Ha Ön ezt a készítményt bőr alá adott (szubkután) injekcióban kapja, kezelőorvosa javasolhatja, hogy tanulja meg beadni magának az injekciókat. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellátja Önt az ehhez szükséges útmutatásokkal. Enélkül a képzés nélkül ne próbálja meg beadni magának az injekciót. A szükséges információk egy része megtalálható a betegtájékoztató végén, de betegsége megfelelő kezeléséhez elengedhetetlen a szoros és állandó együttműködés a kezelőorvossal.

Ha az előírtnál több Biograstim-ot alkalmazott

Ha az előírtnál több Biograstim-ot alkalmazott, a lehető leghamarabb keresse fel kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Biograstim-ot

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott injekció pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Biograstim alkalmazását

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyja a Biograstim alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Jelentős mellékhatások

- Beszámoltak allergiás reakciókról, például bőrkiütésről, a bőr felszínéből kiemelkedő, viszkető területek megjelenéséről, valamint gyengeséggel, vérnyomáscsökkenéssel, légzési nehézséggel és az arc duzzanatával járó súlyos allergiás reakciókról. Ha úgy gondolja, hogy ilyen típusú reakciók jelentek meg Önnél, abba kell hagynia a Biograstim injekció alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz.
- A lép megnagyobbodásáról és léprepedésről is beszámoltak. A léprepedés egyes esetei végzetes kimenetelűek voltak. Fontos, hogy azonnal értesítse kezelőorvosát, **ha a has bal felső területén vagy a bal vállcsúcsban** érez fájdalmat, ugyanis ezek a lépet érintő probléma tünetei lehetnek.
- Köhögés, láz vagy nehéz, illetve fájdalmas légzés súlyos, a tüdőt érintő mellékhatások, például tüdőgyulladás, és légzési elégtelenség (respiratorikus distressz szindróma) jelei lehetnek, amely halálos lehet. Ha lázas lesz vagy a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- Fontos, hogy haladéktalanul felkeresse kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike vagy azok közül egyszerre több is jelentkezik Önnél: vizenyő és duzzadás, mely ritkább vizeletürítéssel járhat, légzési nehézség, a has duzzadása és teltségérzés, valamint általános fáradtság-érzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki. Ezek nem gyakori állapot (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), az úgynevezett „kapilláris szivárgás szindróma” tünetei lehetnek, ami a vér hajszálerekből testbe történő szivárgását okozza, és azonnali orvosi ellátást igényel.
- Ha Ön sarlósejtes vérszegénységben szenved, mindenképpen tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni a Biograstim készítményt. Néhány filgrasztim-kezelésben részesülő, sarlósejtes vérszegénységben szenvedő betegnél sarlósejtes krízis alakult ki.
- Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egy betegnél fordulhat elő) mellékhatásként a filgrasztim csont- és izomfájdalmat okozhat. Kérdezze meg kezelőorvosát, milyen gyógyszereket szedhet az ilyen panaszok enyhítésére.

A következő, további mellékhatásokat is tapasztalhatja:

Rákos megbetegedésben szenvedőknél

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egy betegnél fordulhat elő):

- bizonyos máj- vagy vérenzimszintek emelkedett értéke, a vér magas húgysavszintje,
- hányinger, hányás,
- mellkasi fájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- fejfájás
- köhögés, torokfájás,
- székrekedés, étvágytalanság, hasmenés, az emésztőrendszer belső felszínét borító nyálkahártya gyulladása és fekélyesedése (mukozitisz),
- hajhullás, bőrkiütés,
- fáradtság, általános gyengeség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- meghatározatlan fájdalom.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- érrendszeri betegségek, amelyek a végtagok fájalmát, vöröses elszíneződését és duzzanatát idézhetik elő.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- lázzal járó fájdalmas, szilvakék bőrkidudorodások megjelenése a végtagokon és néha az arcon és a nyakon (Sweet-szindróma); érgyulladás, gyakran bőrkiütésekkel kísérve,
- reumás állapot romlása,
- fájdalmas vizelet, vizeletelési nehézség.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- az átültetett csontvelő kilökődése,
- átmeneti vérnyomáscsökkenés,
- köszvényhez hasonló ízületi fájdalom és duzzanat.

Egészséges összejt donoroknál

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egy betegnél fordulhat elő):

- a fehérvérsejtek számának emelkedése, a vérlemezkék számának csökkenése, aminek következménye a vérzések, véraláfutások fokozott kockázata lehet,
- fejfájás.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- bizonyos vérenzimszintek emelkedett értéke.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- bizonyos májenzimszintek emelkedett értéke, a vér magas húgysavszintje,
- reumás állapot romlása.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- köhögés; láz és nehézlégzés vagy véres köpet.

Súlyos krónikus neutropéniában szenvedő betegeknél

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egy betegnél fordulhat elő):

- a vörösvértestek számának csökkenése, ami sápadtsággal, gyengeséggel vagy légszomjjal járhat,
- alacsony vércukorszint, bizonyos vérenzimszintek emelkedett értéke, a vér magas húgysavszintje,
- orrvérzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- a vérlemezkék számának csökkenése, aminek következménye a vérzések, véraláfutások fokozott kockázata lehet,
- fejfájás,
- hasmenés,
- májnagyobbodás,

- hajhullás, az erek gyulladása, fájdalom az injekció beadásának helyén, bőrkíütés,
- a csontok kalciumvesztése, ízületi fájdalom.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egy betegnél fordulhat elő):

- vér, illetve fehérje megjelenése a vizeletben.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Biograstim-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső dobozon és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat zavaros vagy szilárd részecskék láthatók benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Biograstim?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim. Az oldatos injekció vagy infúzió milliliterenként 60 millió nemzetközi egység (NE) (600 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz.
Biograstim 30 millió NE/0,5 ml: Előretöltött fecskendőnként 30 millió nemzetközi egység [NE] (300 mikrogramm) filgrasztim 0,5 ml oldatban.
Biograstim 48 millió NE/0,8 ml: Előretöltött fecskendőnként 48 millió nemzetközi egység [NE] (480 mikrogramm) filgrasztim 0,8 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: nátrium-hidroxid, jépecetsav, szorbit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

Milyen a Biograstim külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Biograstim védőeszközzel ellátott vagy anélküli előretöltött fecskendőbe töltött oldatos injekció vagy infúzió. A Biograstim tiszta, színtelen oldat. Minden egyes előretöltött fecskendő vagy 0,5 ml vagy 0,8 ml oldatot tartalmaz.

A Biograstim 1, 5, vagy 10 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagban vagy 10 (2 dobozban 5 db) előretöltött fecskendőt tartalmazó többszörös kiszerezési egységben kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Németország

Gyártó

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Németország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

7. Információk az öninjekciózásról

Ez a rész információkat tartalmaz arról, hogy miként adhatja be magának a Biograstim injekciót. Fontos, hogy ne próbálja beadni magának az injekciót addig, amíg kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől nem kapta meg az ehhez szükséges speciális kiképzést. Ha nem biztos abban, hogyan kell beadnia saját magának a készítményt vagy bármilyen egyéb kérdése van, kérjen segítséget kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Hogyan tudom befecskendezni magamnak a Biograstim készítményt?

Az injekciót közvetlenül a bőr alá kell beadni. A befecskendezésnek ezt a módját szubkután injekciónak nevezik. Az injekciót minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell beadnia magának.

Szükséges eszközök

A szubkután injekció beadásához szükséges eszközök:

- a Biograstim előretöltött fecskendő;
- alkoholos vagy más, bőrfertőtlenítésre alkalmas kendő;

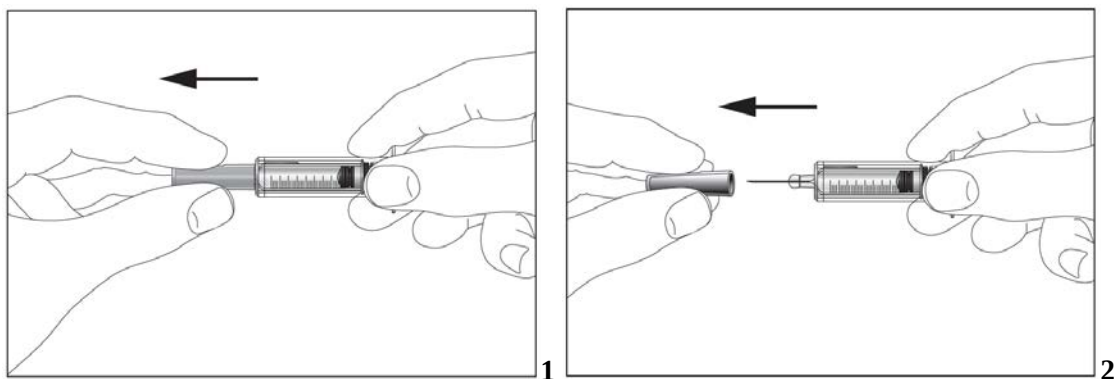
Mit kell tennem, mielőtt beadom magamnak a Biograstim szubkután injekciót?

1. Próbálja meg minden nap körülbelül ugyanabban az időben beadni magának az injekciót.
2. Vegye ki a Biograstim előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből.
3. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén látható lejáratí időt (Felh.:). Ne használja fel a készítményt, ha a feltüntetett hónap utolsó napja már elmúlt.
4. Ellenőrizze a Biograstim oldat küllemét. Tiszta és színtelen folyadéknak kell lennie. Tilos felhasználni a készítményt, ha szilárd részecskék láthatók benne.
5. Kevésbé kellemetlen érzést kelt az injekció, ha az előretöltött fecskendőt 30 percig állni hagyja, hogy az oldat elérje a szobahőmérsékletet, vagy a fecskendőt pár percig óvatosan tartsa a markában. Semmilyen más módon ne próbálja felmelegíteni a Biograstim injekciót (pl. **ne** tegye mikrohullámú sütőbe vagy forró vízbe).
6. **Ne** távolítsa el a fecskendő védőborítását, csak akkor, ha készen áll az injekció beadására.
7. **Alaposan mosson kezet.**
8. Keressen egy kényelmes, jól megvilágított helyet, és minden szükséges eszközt helyezzen elérhető közelségbe (a Biograstim előretöltött fecskendőt és az alkoholos kendőket).

Hogyan készítem elő a Biograstim injekciót?

A Biograstim befecskendezése előtt a következőket kell tennie:

1. Fogja meg a fecskendőt és óvatosan, csavarás nélkül húzza le a tűről a védőborítót. Egyenesen kell húznia, ahogyan azt az 1. és 2. ábra mutatja. Ne érintse meg a tűt, és ne nyomja meg a fecskendő dugattyúját.

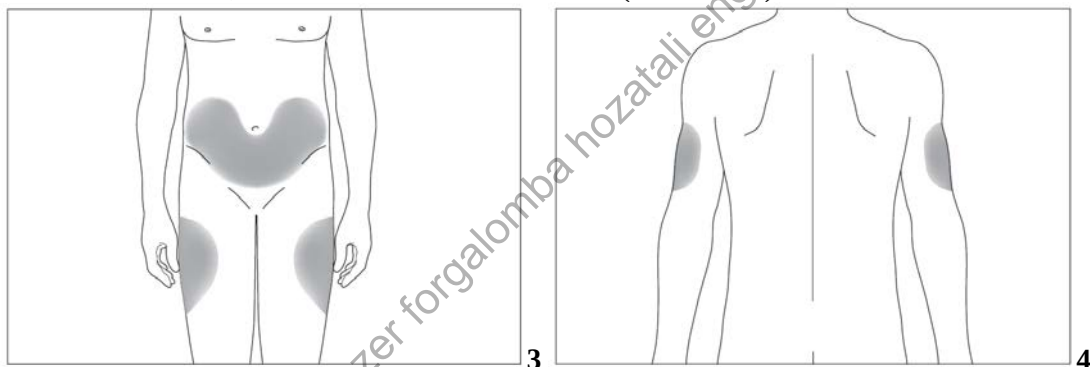


2. Előfordulhat, hogy az előretöltött fecskendőben apró légbuborékok vannak. Ha légbuborékokat talál, ujjával finoman ütögesse meg a fecskendőt, amíg a buborékok a fecskendő felső részében össze nem gyűlnek. A fecskendőt felfelé tartva nyomja felfelé a dugattyút, és távolítson el minden levegőt a fecskendőből.
3. A fecskendő hengerén található egy beosztás. A fecskendő dugattyúját addig a számig (ml) nyomja, ami megfelel a kezelőorvos által Önnek felírt Biograstim adagnak.
4. Még egyszer ellenőrizze, hogy a megfelelő Biograstim adag van a fecskendőben.
5. Az előretöltött fecskendő most már használatra kész.

Hová kell beadni az injekciót?

Az injekció beadásának legmegfelelőbb helyei:

- a comb felső része; és
- a has területe, kivéve a köldök körüli területet (lásd 3. ábra).

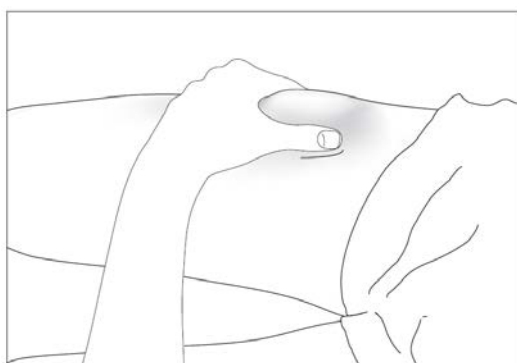


Ha valaki más adja be az injekciót, a felkarok hátsó felszíne is alkalmazható (lásd 4. ábra).

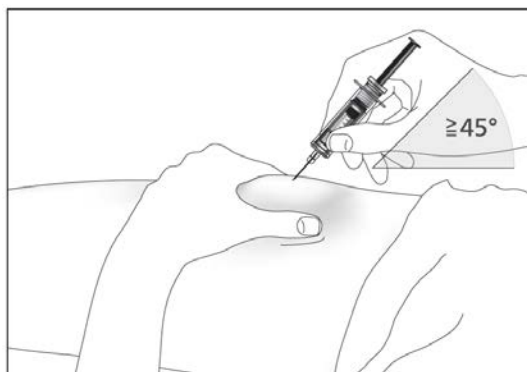
Javasolt naponta változtatni az injekció beadásának helyét, hogy elkerülhető legyen a beadás helyén esetleg kialakuló fájdalom.

Hogyan kell beadni az injekciót?

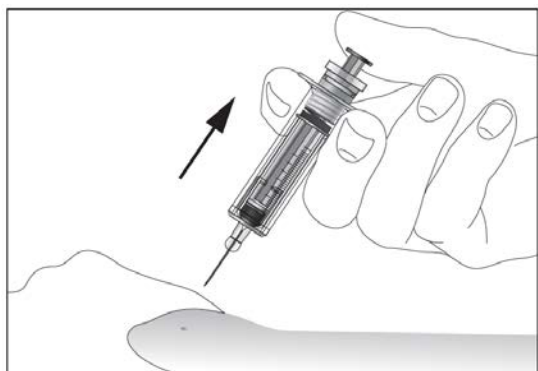
1. Az alkoholos kendővel fertőtlenítse a bőrfelületet, majd a bőrt csípje a hüvelyk- és mutatóujja közé, anélkül, hogy erősen szorítaná ezt a részt (lásd 5. ábra).
2. A tűt teljesen nyomja bele a bőrbe, ahogyan azt a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mutatta (lásd 6. ábra).
3. Finoman húzza vissza a dugattyút, ezzel ellenőrizhető, hogy a tű nem szúrt át valamilyen eret. Ha a fecskendőben vért lát, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
4. A folyadékot lassan és egyenletesen fecskendezze be úgy, hogy a bőrt közben folyamatosan összezécspve tartja.
5. Csak a kezelőorvos által előírt adagot fecskendezze be.
6. Ujját a fecskendő dugattyúján tartva távolítsa el a fecskendőt az injekció beadási helyéről (lásd 7. kép). A tűt ne irányítsa saját maga vagy mások felé, és a dugattyú határozott megnyomásával aktiválja a védőeszközt (lásd 8. kép). „Kattanást” fog hallani, ami megerősíti a védőeszköz aktiválását. A tűt a védőhüvely takarja, hogy Ön ne szúrja meg magát.



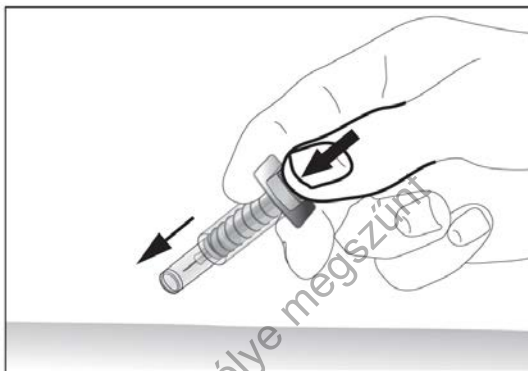
5



6



7



8

Ne feledje

Ha bármilyen problémája van, kérjük, ne tartózkodjon tanácsot kérni kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Hogyan kell kidobni a használt fecskendőket

- A védőeszköz a véletlen tűszúrás megelőzésére szolgál, ezért a megsemmisítésre vonatkozóan nincs szükség különleges óvintézkedésre. A védőeszközzel ellátott fecskendőket a kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész utasításainak megfelelően dobja ki.

8. Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Biograstim nem tartalmaz semmilyen tartósítószert. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt a Biograstim fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

A fagyponthoz alatti véletlen jellegű hőmérséklet-expozíció nem gyakorol káros hatást a Biograstim stabilitására.

A Biograstim nem hígítható nátrium-klorid oldattal. Ez a gyógyszerkészítmény kizárólag az alábbiakban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. A hígított filgrasztim üvegen és műanyagon is adszorbeálódhat, kivéve azokat az eseteket, amikor a hígítást az alábbiakban leírtaknak megfelelően végezték.

Amennyiben szükséges, a Biograstim 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos infúzióval hígítható. A végső hígított koncentráció semmilyen körülmények között ne legyen 0,2 millió NE (2 µg)/ml értéknél alacsonyabb. Felhasználás előtt az oldatot vizuális ellenőrzésnek kell alávetni. Csak a tiszta, részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni. Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió NE (15 µg)/ml-nél alacsonyabb koncentrációban adják, humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml koncentráció. Példa: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió NE-nél (300 µg) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni. Ha a Biograstim-ot 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval hígítják, az így elkészített oldat már

kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (a polipropilén és polietilén egy kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Hígítás után: A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitását 2–8°C-on bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontás utáni tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelősségét képezik, ami szokásos esetben, 2-8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt