

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biograstim 30 MIU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni fiha 60 miljun *international units* [MIU] (600 µg) ta' filgrastim.

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 30 MIU (300 µg) filgrastim f'0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.

Filgrastim (recombinant methionyl human granulocyte-colony stimulating factor) huwa magħmul minn *Escherichia coli* K802 b'teknoloġija rikombinanti-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni fiha 50 mg sorbitol.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Soluzzjoni ċara u mingħajr kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Biograstim hu indikat għat-tnaqqis fid-dewmien ta' newtropa u fl-inċidenza ta' newtropa bid-deni f'pazjenti kkurati b'kimoterapija ċitotossika stabbilita kontra malinni (bl-eċċezzjoni ta' lewkimja majelojda kronika u sindromi majelodisplastiki) u għat-tnaqqis fid-dewmien ta' newtropa f'pazjenti, taht kura majeloablative u segwita bit-trapjant tal-mudullun, li huma meqjusa li għandhom riskju għola ta' newtropa qawwija u mdewma. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' filgrastim huma simili fl-adulti u fit-tfal li qed jirċievu kimoterapija ċitotossika.

Biograstim huwa indikat għall-mobilizzazzjoni taċ-ċelluli progenitriċi tad-demem periferali (PBPC).

F'pazjenti, tfal jew adulti, li għandhom newtropa severa, kongenita, ċiklika, jew idjopatika bl-Għadd Assolut ta' Newtrofili (ANC) ta' $\leq 0.5 \times 10^9/L$, u storja ta' infezzjonijiet qawwija jew li jirkadu, it-terapija fit-tul b'Biograstim huwa indikat biex jizzied l-għadd ta' newtrofili u sabiex l-inċidenza u t-tul ta' grajjiet avversi relatati ma' infezzjonijiet jonqsu.

Biograstim huwa indikat għal kura ta' newtropa persistenti (ANC ta' $1.0 \times 10^9/L$ jew inqas) f'pazjenti b'infezzjoni avanzata tal-HIV, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjonijiet batteriċi, dan meta għazliet ohra għall-immaniġġjar ta' newtropa ma jkunux addattati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Hitigijiet speċjali

Il-kura b'filgrastim għandha tingħata biss b'kollaborazzjoni ma' ċentru ta' onkoloġija b'esperjenza fil-kura bil-fattur uman li jistimola l-kolonji ta' granuloċiti (G-CSF) u ematoloġija u fejn jinstabu l-meżzi dijanjostiċi kollha meħtieġa. Il-mobilizzazzjoni u l-proċeduri aferezi għandhom isiru flimkien ma' ċentru tal-onkoloġija u ematoloġija b'esperjenza xierqa f'dan il-qasam u fejn il-monitoraġġ taċ-ċelluli proġenitriċi ematopojetici jista' jsir korrettament.

Kimoterapija ċitotossika stabbilita

Id-doża rakkomandata ta' filgrastim hija 0.5 MIU (5 µg)/kg/jum. L-ewwel doża ta' filgrastim trid tingħata mhux inqas minn 24 siegħa wara l-kimoterapija ċitotossika. Filgrastim jista' jiġi injettat ta' kuljum taht il-gilda jew jista' jiġi dilwit f'soluzzjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%) u jingħata ta' kuljum bħala infużjoni ġol-vina fuq medda ta' 30 minuta (ara sezzjoni 6.6 għall-istruzzjonijiet fuq id-dilwit).

L-amministrazzjoni taht il-gilda hija preferita fil-maġġoranza tal-każi. Evidenza ġejja minn studju fuq l-amministrazzjoni ta' doża waħda turi li l-amministrazzjoni ġol-vina tista' tirriżulta f'effett inqas fit-tul. Mhijiex ċara jekk din is-sejba għandha xi rilevanza klinika għall-amministrazzjoni ta' dozi ripetuti. L-għażla ta' minn fejn tingħata d-doża trid tkun ibbażata fuq iċ-ċirkustanzi kliniċi tal-individwu. Fi studji kliniċi *randomised*, intużat doża ta' 23 MIU (230 µg)/m²/jum (4.0 sa 8.4 µg/kg/jum) li għet amministrata taht il-gilda.

L-amministrazzjoni ta' kuljum ta' filgrastim trid titkompla sakemm in-nadir mistenni jkun għadda u l-għadd ta' newtrofili jkun reġa' lura għan-normal. Wara kimoterapija stabbilita għal tumuri solidi, limfoma u lewkimja fis-sistema limfatika, huwa mistenni li l-kura tista' ddum sa 14-il ġurnata biex dawn il-kriterji jintlaħqu. Wara l-kura tal-bidu u dik ikkonsolidata għal lewkimja majelojde akuta, it-terapija tista' ddum sostanzjalment iktar (sa 38 ġurnata) jiddependi fuq it-tip, doża u skeda tal-kimoterapija ċitotossika li tintuża.

F'pazjenti kkurati b'kimoterapija ċitotossika, żjieda reversibbli fl-għadd ta' newtrofili tipikament tiġi osservata minn l-ewwel sat-tieni ġurnata ta' kura b'filgrastim. Madankollu, sabiex ikun hemm rispons terapewtiku fit-tul, il-kura b'filgrastim m'għandiex titwaqqaf qabel in-nadir mistenni jkun għadda u l-għadd ta' newtrofili jkun reġa' lura għan-normal. Waqfien prematur mill-kura b'filgrastim qabel ma' jkun intlaħaq in-nadir mistenni mhuwiex rakkomandat.

F'pazjenti li rċievu kura majeloablative segwit bit-trapjant tal-mudullun

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' filgrastim hija 1.0 MIU (10 µg)/kg/jum mogħtija bħala infużjoni ġol-vina fuq medda ta' 30 minuta jew 24 siegħa jew inkella 1.0 MIU (10 µg)/kg/jum mogħtija bħala infużjoni kontinwa taht il-gilda fuq medda ta' 24 siegħa. Għall-infużjoni, id-doża ta' filgrastim trid tkun miżjuda ma' 20 mL soluzzjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%) (ara sezzjoni 6.6 għall-istruzzjonijiet fuq id-dilwit).

L-ewwel doża ta' filgrastim m'għandiex tingħata inqas minn 24 siegħa wara l-kimoterapija ċitotossika u fiż-żmien ta' 24 siegħa wara infużjoni tal-mudullun.

Wara li n-nadir mistenni fil-livell ta' newtrofili jkun għadda, id-doża ta' kuljum ta' filgrastim trid tinhadem skond l-għadd ta' newtrofili kif ġej:

Għadd ta' Newtrofili	Bdil fid-doża ta' Filgrastim
> 1.0 x 10 ⁹ /L għal 3 ijiem konsekuttivi	Naqqas għal 0.5 MIU (5 µg)/kg/jum
Imbagħad, jekk l-ANC jibqa' > 1.0 x 10 ⁹ /L għal 3-jiem konsekuttivi ohra	Waqqaf il-kura b'filgrastim
Jekk l-ANC jonqos għal < 1.0 x 10 ⁹ /L waqt il-perijodu ta' kura, id-doża ta' filgrastim għandha terġa tittella skond ir-rakkomandazzjonijiet imsemmija hawn fuq.	

Għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC f'pazjenti taħt kura majelosoppressiva jew majeloablative segwit bit-trapjant awtolgu ta' ċelluli proġenitriċi tad-demm periferali

Meta jintuża wahdu, id-doża rakkomandata ta' filgrastim għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC hija 1.0 MIU (10 µg)/kg/jum mogħtija bħala infużjoni kontinwa taħt il-ġilda fuq medda ta' 24 siegħa jew bħala injezzjoni ta' kuljum taħt il-ġilda għal 5 sa 7 ijiem konsekuttivi. Għal l-infużjoni, id-doża ta' filgrastim trid tkun miżjuda ma' 20 mL soluzzjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%) (ara sezzjoni 6.6 għall-istruzzjonijiet fuq id-dilwit). Meta għandha ssir l-lewkaferezi: proċedura wahda jew tnejn ta' lewkoferezi fil-hames u sitt jum is-soltu jkun biżżejjed. F'ċirkostanzi oħrajn, jista' jkun hemm bżonn ta' aktar lewkoferezi. Kura b'filgrastim irid jtkompla sa l-aħħar proċedura ta' lewkaferezi.

Wara kimoterapija majelosoppressiva, id-doża rakkomandata ta' filgrastim għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC hija 0.5 MIU (5 µg)/kg/jum mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda ta' kuljum mill-ewwel ġurnata wara t-tmiem tal-kimoterapija sakemm in-nadir mistenni jkun għadda u l-għadd ta' newtrofili jkun reġa' lura għan-normal. Lewkaferezi jrid isir fil-perijodu meta l-ANC jitla' minn $< 0.5 \times 10^9/L$ sa $> 5.0 \times 10^9/L$. F'pazjenti li ma kellhomx kimoterapija estensiva, proċedura wahda ta' lewkaferezi is-soltu tkun biżżejjed. F'ċirkostanzi oħrajn, jista' jkun hemm bżonn ta' aktar proċeduri.

Għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC f'donaturi b'saħħithom qabel trapjant alloġenejiku ta' ċelluli proġenitriċi tad-demm periferali

Għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC f'donaturi b'saħħithom, id-doża ta' filgrastim trid tkun 1.0 MIU (10 µg)/kg/jum mogħtija taħt il-ġilda għal 4 sa 5 ijiem konsekuttivi. Il-proċedura ta' lewkaferezi trid tibda fil-5 ġurnata u titkompla sas-6 ġurnata jekk ikun hemm bżonn sabiex jingabru $4 \times 10^6 CD34^+$ ċelluli għal kull kg ta' piż tal-ġisem tar-riċevitur.

F'pazjenti b'newtopenja kronika u qawwija (SCN)

Newtopenja kongenitali

Id-doża tal-bidu rakkomandata hi 1.2 MIU (12 µg)/kg/jum mogħtija taħt il-ġilda bħala doża wahda jew f'dozi maqsumin.

Newtopenja idjopatika jew ċiklika

Id-doża tal-bidu rakkomandata hi 0.5 MIU (5 µg)/kg/jum mogħtija taħt il-ġilda bħala doża wahda jew f'dozi maqsumin.

Aġġustament fid-doża

Filgrastim irid jingħata ta' kuljum bħala injezzjoni taħt il-ġilda sakemm l-għadd ta' newtrofili jilhaq u jinżamm il-fuq minn $1.5 \times 10^9/L$. Meta dan ir-rispons ikun milhuq, id-doża minima u effettiva sabiex jinżamm dan il-livell trid tiġi stabilita. Amministrazzjoni ta' kuljum u fit-tul hu meħtieġ biex jinżamm għadd ta' newtrofili adegwat. Wara gimgha jew tnejn ta' terapija, id-doża tal-bidu tkun tista' tiġi rddoppjata jew titniżżel bin-nofs dejjem skond ir-rispons tal-pazjent. Sussegwentement id-doża tista' tiġi aġġustata għal individwu kull gimgha jew gimghatejn biex il-medju tal-għadd ta' newtrofili jinżamm bejn $1.5 \times 10^9/L$ u $10 \times 10^9/L$. L-iskeda tad-doża tista' tiżdied iktar ta' spiss f'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet qawwija. Fi studji kliniċi, 97% tal-pazjenti li rrispondu kellhom rispons komplet b'doża ta' ≤ 2.4 MIU (24 µg)/kg/jum. Is-sigurta' assoċjat mal-amministrazzjoni fit-tul ta' filgrastim f'dozi akbar minn 2.4 MIU (24 µg)/kg/jum f'pazjenti b'SCN għada ma ġietx stabilita.

F'pazjenti b'infezzjoni tal-HIV

Għall-inverżjoni ta' newtopenja

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' filgrastim hija 0.1 MIU (1 µg)/kg/jum mogħtija ta' kuljum b'injezzjoni taħt il-ġilda u tiżdied b'iddożar sa massimu ta' 0.4 MIU (4 µg)/kg/jum sakemm livell normali fl-għadd ta' newtrofili jintlhaq u jista' jinżamm (ANC $> 2.0 \times 10^9/L$). Fi studji kliniċi, $> 90\%$ tal-pazjenti rrispondu b'dawn id-dozi, u kellhom taqlib ta' newtopenja f'medda ta' jumejn.

F'numru żgħir ta' pazjenti (< 10%), kien hemm bżonn ta' dozi sa 1.0 MIU (10 µg)/kg/jum biex ikollhom taqlib ta' newtropenja.

Biex jinżamm għadd ta' newtrofili normali

Meta ssehh it-taqlib ta' newtropenja, id-doża minima u effettiva li hemm bżonn sabiex jinżamm għadd ta' newtrofili normali trid tiġi stabbilita. Huwa rakkomandat illi id-dożaġġ tal-bidu ta' kuljum tinbidel għal waħda ta' 30 MIU (300 µg)/jum b'injezzjoni taħt il-gilda ġurnata iva u oħra le. Jista' jkun hemm bżonn ta' aktar aġġustament fid-dożaġġ, li trid tiġi iddeterminata mill-ANC tal-pazjent, bl-għan li l-għadd ta' newtrofili jinżamm > $2.0 \times 10^9/L$. F'studji kliniċi, dożaġġ ta' 30 MIU (300 µg)/jum għal ġurnata sa sebghat ijiem fil-gimgha kien mehtieg biex jinżamm ANC > $2.0 \times 10^9/L$, bil-frekwenza medja tad-dożaġġ tkun ta' tlett ijiem fil-gimgha. Kura fit-tul tista' tkun mehtieġa sabiex l-ANC jinżamm > $2.0 \times 10^9/L$.

Gruppi ta' pazjenti speċifiċi

L-anzjani

Għalkemm studji kliniċi b'filgrastim inkludew numru żgħir ta' pazjenti anzjani, ma sarux studji speċifiċi fuq dan il-grupp u għaldaqstant ma jistgħux jingħataw rakkomandazzjonijiet speċifiċi ta' dożaġġ għall-anzjani.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied

Studji fuq l-użu ta' filgrastim f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi jew tal-fwied juru li l-profil farmakokinetiku u farmakodinamiku huwa l-istess bħal dak f'individwi b'saħħithom. M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'dawn il-każi.

Użu fil-pedjatrija f'każ ta' SCN u kanċer

Ħamsa u sittin fil-mija tal-pazjenti li ġew studjati fil-programm tas-sigurtà ta' newtropenja qawwija u kronika kienu taħt it-18-il sena. L-effikaċja tal-kura kienet ċara f'dan il-grupp ta' pazjenti, li fih il-maġġoranza kienu pazjenti b'newtropenja kongenitali. Ma kien hemm l-ebda tibdil fil-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi l-fejn ingħatalhom kura għal newtropenja qawwija u kronika.

Tagħrif minn studji kliniċi li saru f'pazjenti pedjatriċi, jindika li l-profil tas-sigurtà u l-effikaċja ta' filgrastim, f'adulti u fit-tfal li qed jirċievu kimoterapija ċitotossika, huma simili.

Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ f'pazjenti pedjatriċi huma l-istess għal dawk f'adulti li qed jirċievu kimoterapija ċitotossika majelosoppressiva.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Twissijiet speċjali

Filgrastim m'għandux jintuża sabiex id-dożaġġ ta' kimoterapija ċitotossika tiżdied iktar minn skedi ta' dożaġġ determinati s'issa (ara hawn taħt).

Filgrastim m'għandux jintuża f'pazjenti b'newtropenja kongenitali qawwija (is-sindromu ta' Kostman) b'abnormalitajiet ċitogenetiċi (ara hawn taħt).

Prekawzzjonijiet speċjali f'pazjenti b'lewkimja majelojde akuta

Tumur malinn

Il-fattur li jstimola l-kolonji ta' granulociti jista' jippromwovi it-tkabbir ta' ċelluli majelojdi *in vitro* u effetti simili jistgħu jidhru fi ftit ċelluli mhux majelojdi *in vitro*.

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' filgrastim għadhom ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti b'sindromu majelodisplastiku jew lewkimja majeloġenika kronika. Għalhekk, filgrastim m' għandux jintuża f'dawn il-pazjenti. Attenzjoni speċjali għandha tingħata biex tiġi distinta id-djanjozi ta' tibdil taċ-ċelluli blastiċi ta' lewkimja majelojde kronika minn ta' lewkimja majelojde akuta.

Minhabba tagħrif limitat dwar is-sigurta' u l-effikaċja assoċjat mal-użu f'pazjenti b'Lewkimja Majelojde Akuta (AML) sekondarja, filgrastim għandu jingħata b'kawtela f'dawn il-każi.

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' filgrastim għadhom ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti b'Lewkimja Majelojde Akuta *de novo* li għandhom inqas minn 55 sena u ċitoġenetiċi normali [t(8;21), t(15;17), u inv(16)].

Prekawzjonijiet speċjali oħrajn

Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ tad-densità tal-għadam f'pazjenti li jkollhom xi mard ta' ostejoporosi u li jinhtiegu kura kontinwa b'filgrastim għal iktar minn 6 xhur.

Effetti mhux mixtieqa rari tal-pulmun, b'mod partikulari pulmonite interstizjali, ġew rrapportati wara l-ghoti tal-fattur li jstimola l-kolonji ta' granulociti. Pazjenti b'każ reċenti ta' infiltrati pulmonari jew pulmonite jista' jkollhom riskju għola. Bidu ta' sinjali pulmonari bħal sogħla, deni u qtugħ ta' nifs flimkien ma' sinjali radjoloġiċi ta' infiltrati pulmonari u deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-pulmun jistgħu jkunu sinjali tal-bidu tas-sindromu tat-tbatija respiratorja fl-adulti (ARDS). F'ċirkostanzi bħal dawn filgrastim għandu jitwaqqaf u għandha tingħata l-kura addattata.

Sindromu ta' tnixxija tal-kapillari ġie irrappurtat wara amministrazzjoni ta' G-CSF u huwa kkaratterizzat minn pressjoni baxxa, ipoalbuminemija, edema u hemokoncentrazzjoni. Pazjenti li jiżviluppaw sintomi ta' sindromu ta' tnixxija tal-kapillari għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u jirċievu kura simtomatika standard, li jistgħu jinkludu htiġa għal kura intensiva (ara sezzjoni 4.8).

Prekawzjonijiet speċjali f'pazjenti bil-kanċer

Lewkoċitosi

Għadd taċ-ċelluli bojod ta' $100 \times 10^9/L$ jew aktar ġew osservati f'inqas minn 5% tal-pazjenti li nġataw filgrastim b'dożi akbar minn 0.3 MIU/kg/jum ($3 \mu g/kg/jum$). Ma ġie osservat l-eċċess ta' effetti mhux mixtieq attribwit direttament għal dan il-grad ta' lewkoċitosi. Madankollu, minhabba r-riskji potenzjali li hemm assoċjati ma' lewkoċitosi qawwija, l-għadd taċ-ċelluli bojod irid jiġi mkejjeel f'intervalli regolari waqt il-kura b'filgrastim. Jekk l-għadd ta' lewkoċiti taqbeż $50 \times 10^9/L$ wara li jkun għadda in-nadir mistenni, il-kura b'filgrastim trid titwaqqaf minnufih. Madankollu, waqt il-perijodu tal-amministrazzjoni ta' filgrastim għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC, kura b'filgrastim trid jitwaqqaf jew id-doża titniżżeż jekk l-għadd ta' lewkoċiti titla' għal $> 70 \times 10^9/L$.

Riskji assoċjati ma'dożi għola ta' kimoterapija

Il-kawtela speċjali trid tiġi eżerċitata f'kura ta' pazjenti li qed jirċievu dożi għola ta' kimoterapija għax rispons aħjar tat-tumur ma ġiex stabbilit u dozi aktar qawwija ta' sustanzi kimoterapewtiċi jistgħu jwasslu għal tossiċità żejda inkluż diturbi fil-qalb, fil-pulmun, fis-sistema nervuża u fil-ġilda (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tas-sustanza kimoterapewtika speċifika li tintuża).

Kura b'filgrastim wahdu ma tipprekludix l-iżvilupp ta' tromboċitopenja u anemija assoċjat ma' kimoterapija majelosoppressiva. Minhabba l-possibiltà li jirċievi doża għolja ta' kimoterapija (ez. id-doża shiħa ta' kimoterapija majelosoppressiva fl-iskeda preskritta), il-pazjent jista' jkollu riskju għola ta' tromboċitopenja u anemija. Huwa rakkomandat li jsir immonitorjar regolari tal-għadd tal-plejtlits u l-ematokrit. Il-kawtela speċjali trid tiġi eżerċitata meta sustanzi kimoterapewtiċi, magħrufin li jistgħu jwasslu għal tromboċitopenja qawwija, jiġu amministrati jew wahidhom inkella flimkien.

Intwera li l-użu ta' PBPC mobilizzati b'filgrastim inaqqas il-gravita' u t-tul ta' tromboċitopenja wara kimoterapija majelosoppressiva jew majeloablative.

Prekawzjonijiet speċjali oħrajn

Ma ġewx studji l-effetti ta' filgrastim f'pazjenti li għandhom tnaqqis sostanzjali ta' ċelluli proġenitriċi majelojdi. Filgrastim jaħdem primarjament fuq il-prekursuri ta' newtrofili sabiex jeffettwa ż-zjieda fl-għadd ta' newtrofili. Għalhekk, f'pazjenti li għandhom livell baxx ta' prekursori, ir-rispons ta' newtrofili jista' jkun mnaqqas (bħal dawk li kellhom kura estensiva b'radjoterapija jew b'kimoterapija, jew dawk b'infiltrazzjoni tat-tumur fil-mudullun).

Kien hemm rapporti tal-graft kontra l-mard tal-ospitu (GvHD) u fatalitajiet f'pazjenti li kienu qed jirċievu G-CSF wara trapjant alloġeniku tal-mudullun (ara sezzjoni 5.1).

Żjieda fl-attività ematopojetika fil-mudullun f'rispons għal terapija ta' fattur tat-tkabbir giet assoċjata ma' sejbiet transitorja pożittivi fl-istampi tal-għadam. Dan għandu jiġi kkonsidrat meta ir-riżultati ta' l-istampi ta' l-għadam jiġu nterpretati.

Prekawzjonijiet speċjali f'pazjenti taħt proċedura ta' mobilizzazzjoni ta' PBPC

Mobilizzazzjoni

M'hemmx studju *randomised* xieraq li jikkompara iż-żewġ metodi rakkomandati ta' mobilizzazzjoni (filgrastim wahdu jew flimkien ma' kimoterapija majelosoppressiva) fl-istess grupp ta' pazjenti. Minhabba varjazzjoni li hemm bejn pazjenti individwali u d-differenzi li hemm fl-analiżi ta' ċelluli CD34⁺ fil-laboratorju, il-paragun dirett bejn studji varji huwa diffiċli. Għaldaqstant, mhuwiex faċli li jiġi rakkomandat l-aħjar metodu. L-għażla tal-metodu ta' mobilizzazzjoni trid issir fuq bażi tal-oġġettivi ġenerali tal-kura li jridu jintlaħqu għal kull pazjent individwali.

Pazjenti li ġew esposti għal aġenti ċitotossiċi

Jista' jkun li pazjenti li għaddew minn kura majelosoppressiva estensiva ma jkollhomx mobilizzazzjoni suffiċjenti ta' PBPC biex jaslu għall-għadd minimu rakkomandat (2.0×10^6 CD34⁺ ċelluli/kg) jew biex l-irkuprar tal-plejtlits jaċċelera bl-istess grad.

Xi aġenti ċitotossiċi jesibixxu tossiċità partikolari lejn iċ-ċelluli proġenitriċi ematopojetici u jistgħu jkollhom effett avvers fuq il-mobilizzazzjoni taċ-ċelluli proġenitriċi. Aġenti bħal melphalan, carmustine (BCNU) u carboplatin, meta jiġu amministrati għal perijodi twal qabel tentattivi ta' mobilizzazzjoni taċ-ċelluli proġenitriċi, jistgħu jirriżultaw f'numru inqas ta' ċelluli proġenitriċi. Madankollu, intwera' li l-amministrazzjoni ta' melphalan, carboplatin jew BCNU flimkien ma' filgrastim kien effettiv fil-mobilizzazzjoni taċ-ċelluli proġenitriċi. Meta jkun hemm il-hsieb ta' trapjant ta' PBPC, huwa rakkomandat li il-proċedura ta' mobilizzazzjoni issir kmieni fil-kors tal-kura tal-pazjent. Attenzjoni partikolari trid tingħata għan-numru ta' ċelluli proġenitriċi mobilizzati f'dawn il-pazjenti qabel ma tiġi amministrata kimoterapija ta' doża għolja. Jekk il-produzzjoni taċ-ċelluli proġenitriċi ma tkunx biżżejjed, kif imkejla bil-kriterji msemmija hawn fuq, għandha tiġi kkunsidrata kura alternattiva fejn l-għajjnuna taċ-ċelluli proġenitriċi ma tkunx meħtieġa.

Analiżi tal-produzzjoni taċ-ċelluli proġenitriċi

Meta jitkejjel l-għadd taċ-ċelluli proġenitriċi mobilizzati f'pazjenti taħt kura b'filgrastim, attenzjoni partikolari trid tingħata għal metodu ta' kwantifikazzjoni. Ir-riżultati ġejjin minn *flow cytometric analysis* tal-għadd taċ-ċelluli CD34⁺ jistgħu jvarjaw skond il-metodu preċiż li jintuża u għaldaqstant rakkomandazzjonijiet ta' numri ibbażati fuq analiżi li saru f'laboratorji oħrajn għandhom ikunu interpretati bil-qies.

Studju tar-relazzjoni bejn in-numru ta' ċelluli CD34⁺ infużi mill-ġdid u r-rata ta' rkuprar tal-plejtlits wara kimoterapija b'doża għolja jindika relazzjoni statistikament kumpless iżda kontinwu.

Ir-rakkomandazzjoni ta' produzzjoni minima ta' 2.0×10^6 CD34⁺ ċelluli/kg hija bbażata fuq tagħrif ta'esperjenzi ppublikati li irriżultaw f'rikostituzzjoni ematoloġika adegwata. Produzzjoni ikbar minn

dan il-minimu hi marbuta ma' rata ta' rkuprar malajr, produzzjoni inqas ma' rata ta' rkuprar iktar bil-mod.

Prekawzjonijiet speċjali f'donaturi b'saħħithom taħt proċedura ta' mobilizzazzjoni ta' PBPC

Il-proċedura ta' mobilizzazzjoni ta' PBPC ma tirriżultax dirretament f'benefiċċju kliniku għal donaturi b'saħħithom u trid tiġi ikkunsidrata biss f'każ ta' trapjant alloġenejiku ta' PBPC.

Il-proċedura ta' mobilizzazzjoni ta' PBPC trid tiġi kkunsidrata biss għal donaturi li jissodisfaw il-kriterji kliniċi u investigattivi kollha għad-donazzjoni ta' PBPC. Trid issir attenzjoni partikulari lejn il-parametri ematoloġiċi u infezzjonijiet.

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' filgrastim ma ġewx investigati f'donaturi b'saħħithom < 16-il sena jew > 60 sena.

Wara l-amministrazzjoni ta' filgrastim u proċedura ta' lewkaferenzi, ġiet osservata tromboċitopenja transitorja (plejtlits < $100 \times 10^9/L$) f'35% tas-suġġetti li ġew studjati. Fosthom, kien hemm żewġ każi fejn il-livell ta' plejtlits kien < $50 \times 10^9/L$ li kien attribwit għall-proċedura ta' lewkaferenzi.

Jekk ikun hemm bżonn ta' iktar minn proċedura waħda ta' lewkaferenzi, trid issir attenzjoni partikulari lejn donaturi li għandhom livell ta' plejtlits < $100 \times 10^9/L$ qabel il-lewkaferenzi; bħala regola ġenerali, aferezi m'għandiex issir jekk il-livell ta' plejtlits jkun < $75 \times 10^9/L$.

Lewkaferenzi m'għandiex issir f'donaturi waqt kura b'antikoagulant jew f'dawk li jafu li għandhom disturbi tal-emostazi.

Il-kura b'filgrastim trid titwaqqaf jew id-dożaġġ jitnaqqas jekk l-ghadd ta' lewkoċiti jaqbez is- $70 \times 10^9/L$.

Donaturi li jirċievu kura b'G-CSF għal mobilizzazzjoni ta' PBPC jridu jkunu monitorjati sew sakemm il-parametri ematoloġiċi jerġu lura għan-normal.

Bidliet ċitogeniċi transitorja ġew osservati f'donaturi b'saħħithom wara l-użu ta' G-CSF. Ir-rilevanza ta' dawn il-bidliet lejn l-iżvillup ta' tumur malinn ematoloġiku mhix magħrufa. Studju fit-tul dwar is-sigurta' f'donaturi b'saħħithom għadu għaddej. Ir-riskju li jwassal għal l-iżvillup ta' tumur malinn ma jistax ikun eskluż. Huwa rakkomandat li jinżammu rekords sistematiċi tad-donaturi taċ-ċelluli proġentriċi mill-inqas għal għaxar snin fiċ-centru fejn issir l-afereż ta' PBPC sabiex ikun assigurat l-monitoraġġ u s-sigurta' fit-tul.

Każijiet komuni iżda ġeneralment mingħajr sintomi ta' tkabbir tal-milza u każijiet rari hafna ta' milza mifqughha ġew irrappurtati f'donaturi b'saħħithom u f'pazjenti wara li nghataw G-CSF. Ftit każijiet ta' milza mifqughha kienu fatali. Għalhekk, id-daqs tal-milza għandu jiġi monitorjat b'attenzjoni (eż. b'eżaminazzjoni klinika, b'eżami ultrasoniku). Dijanjozi ta' milza mifqughha għandha tkun ikkunsidrata f'donaturi u/jew f'pazjenti b'uġiġ addominali fin-naħa ta' fuq tax-xellug jew uġiġ fit-tarf tal-ispalla.

F'donaturi normali, avvenimenti avversi pulmonari (emoptisi, emorraġija pulmonari, infiltrazzjoni fil-pulmun, qtugħ ta' nifs u nuqqas ta' ossiġnu) kienu rappurtati b'mod rari hafna wara t-tqegħid fis-suq. F'każ ta' avvenimenti avversi pulmonari ssuspettati jew ikkonfermati, it-twaqqif tal-kura b'filgrastim għandu jiġi kkunsidrat u għandha tingħata kura medika adattata.

Prekawzjonijiet speċjali f'reċipjenti ta' trapjant alloġenejiku ta' PBPC mobilizzati b'filgrastim

Tagħrif kurrenti jindika li r-rejazzjonijiet immunoloġiċi bejn il-graft alloġenejiku ta' PBPC u r-reċipjent jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju għola ta' GvHD meta kkomparat ma' trapjant tal-mudullun.

Prekawzzjonijiet speċjali f'pazjenti b'SCN

L-ghadd taċ-ċelluli tad-demem

L-ghadd tal-plejtlits irid ikun monitorjat mill-qrib, speċjalment waqt l-ewwel ġimghat ta' kura b'filgrastim. Trid tiġi kkunsidrata il-waqfien intermittenti ta' kura jew it-tnaqqis fid-doża ta' filgrastim f'pazjenti li jiżvillupaw tromboċitopenja, i.e. l-ghadd tal-plejtlits jkun konsistentement $< 100,000/\text{mm}^3$.

Bidliet oħrajn isehhu fiċ-ċelluli tad-demem, fosthom anemija u żidiet transitorja fiċ-ċelluli proġenitriċi fil-mudullun, fejn ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ mill-qrib tal-ghadd taċ-ċelluli.

Trasformazzjoni f'lewkimja jew sindromu majelodisplastiku

Il-kawtela speċjali trid tiġi eżerċitata f'djanjożi ta' newtropsenja qawwija u kronika biex din tiġi distinta minn disturbi ematopojetici oħra bħal anemija aplastika, sindromu majelodisplastiku u lewkimja majelojde. L-ghadd komplet tad-demem u differenzjali, l-ghadd tal-plejtlits, evalwazzjoni tal-morfologija tal-mudullun u assay kromogeniku jrid isir qabel il-bidu tal-kura.

Fi studji kliniċi, kien hemm frekwenza baxxa (madwar 3%) ta' sindromi majelodisplastici (MDS) jew lewkimja f'pazjenti b'SCN ikkurati b'filgrastim. Din l-osservazzjoni saret biss f'pazjenti li kellhom newtropsenja kongenitali. MDS u lewkimja huma kumplikazzjonijiet naturalment marbutin mal-marda u r-relazzjoni tagħhom ma' kura b'filgrastim mhijiex ċerta. *Subset* ta' madwar 12% tal-pazjenti li fil-bidu kellhom parametri ċitogenetiċi normali, sussegwentement instab li kellu abnormalitajiet, fosthom monosomy 7, f'analizi li ġew ripetuti perjodikament. Jekk pazjenti b'SCNjiżvillupaw parametri ċitogenetiċi abnormali, għandhom jintiżnu sewwa r-riskji jew il-benefiċċi li tissokta il-kura b'filgrastim; filgrastim irid jitwaqqaf f'każ ta' MDS jew lewkimja. Bħalissa mhuwiex ċert jekk il-kura fit-tul b'filgrastim f'pazjenti b'SCNjippredisponi dan il-grupp ta' pazjenti għal parametri ċitogenetiċi abnormali, MDS jew lewkimja. Huwa rrakkomandat li jsiru investigazzjonijiet morfologiċi u ċitogeniċi tal-mudullun fil-pazjenti b'intervalli regolari (madwar kull 12-il xahar).

Prekawzzjonijiet speċjali oħrajn

Kawżi oħra ta' newtropsenja transitorja bħal infezzjonijiet virali għandhom jiġu esklużi.

Żjieda fid-daqs tal-milza huwa effett dirett ta' kura b'filgrastim. Mill-pazjenti studjati, wiehed u tletin fil-mija (31%) ġew irrapportati li kellhom żjieda fid-daqs tal-milza li setgħet tinhass fizikament. Żjidiet fil-volum, imkejla permezz ta' evalwazzjoni radjografika, seħhu kmieni fil-bidu ta' kura b'filgrastim u mbagħad laħqu plateau. Kien hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża sabiex titnaqqas jew titwaqqaf il-progressjoni taż-żjieda fid-daqs tal-milza u fit-tlieta fil-mija tal-pazjenti kien hemm bżonn li il-milza titneħħa. Id-daqs tal-milza trid tkun mkejla regolarment. Eżaminazzjoni fizika tal-addome tkun biżżejjed biex jitkixxfu żjidiet abnormali fid-daqs tal-milza.

Ematurja/proteinurja seħħ f'numru żgħir ta' pazjenti. Għandu jsir analizi regolari tal-awrina biex dan jiġi monitorjat.

Is-sigurtà u l-effikaċja għandhom ma ġewx determinati s'issa fit-trabi tat-twelid u f'pazjenti b'newtropsenja awto-immunitarja.

Prekawzzjonijiet speċjali f'pazjenti b'infezzjoni tal-HIV

L-ghadd taċ-ċelluli tad-demem

L-Għadd Assolut ta' Newtrofili (ANC) għandu jiġi monitorjat b'attenzjoni, speċjalment waqt l-ewwel ftit ġimghat ta' kura b'filgrastim. Xi pazjenti jistgħu jirrispondu malajr hafna, u b'żieda konsiderevoli fl-ghadd ta' newtrofili, għad-doża inizjali ta' filgrastim. Huwa rrakkomandat illi l-ANC jiġi mkejjel kuljum għal l-ewwel jumejn sa tlett ijiem ta' amministrazzjoni b'filgrastim. Minn hemm il-quddiem, huwa rrakkomandat illi l-ANC jiġi mkejjel mill-inqas darbtejn fil-ġimgha għal l-ewwel ġimghatejn, u sussegwentement, darba kull ġimghatejnwaqt il-manteniment tal-kura. Waqt kura intermittenti b'dożi ta' 30 MIU (300 µg)/jum ta' filgrastim, l-ANC tal-pazjent jista' jitbiddel b'mod notevoli maż-żmien.

Sabiex jiġi stabbilit il-punt l-aktar baxx jew in-nadir fil-livell tal-ANC f'pazjent, huwa rakkomandat illi l-kampjuni tad-demem meħudin biex jitkejjel l-ANC jittiehdu eżatt qabel id-doża skedata ta' filgrastim.

Riskju assoċjat ma' doži miżjuda ta' prodotti mediċinali majelosoppressivi

Kura b'filgrastim waħdu ma' jipprekludix l-iżvilupp ta' tromboċitopenja u anemija assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali majelosoppressivi. B'Rizultat li hemm potenzjal li jirċievi doži akbar u iktar spiss ta' dawn il-prodotti waqt kura b'filgrastim, jista' jkun hemm riskju għola li l-pazjent jiżviluppa tromboċitopenja u anemija. Huwa rakkomandat li l-għadd taċ-ċelluli tad-demem jiġi monitorjat regolament (ara hawn fuq).

Majelosuppressjoni minhabba infezzjonijiet u mard malinn

Newtopenja tista' tkun kawżata minn infezzjonijiet opportunistiċi li jinfiltraw il-mudullun bħal m'hu l-kumpless relatat ma' *Mycobacterium avium* jew mard malinn bħal limfoma. F'pazjenti fejn hemm konferma ta' infezzjonijiet li jinfiltraw il-mudullun jew mard malinn, wiehed għandu jikkunsidra li tinghata kura addattata għal din il-kundizzjoni flimkien mal-amministrazzjoni ta' filgrastim għal kura ta' newtopenja. L-effetti ta' filgrastim fuq in-newtopenja assoċjat ma' infezzjonijiet li jinfiltraw il-mudullun jew mard malinn għadhom ma' ġewx stabbiliti.

Prekawzjonijiet speċjali f'pazjenti bil-marda taċ-ċelluli Sick

Każijiet ta' kriżi tal-marda taċ-ċelluli Sick, ftit minnhom fatali, ġew irrapurtati meta filgrastim intuża f'pazjenti bil-marda taċ-ċelluli Sick. Tobba jridu jkun kawni hafna, meta jikkunsidraw l-użu ta' filgrastim f'pazjenti bil-marda taċ-ċelluli Sick u dan biss wara li jitqiesu sewwa r-riskji potenzjali u l-benefiċċji.

Eċċipjenti:

Biograstim fih sorbitol. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull siringa mimlija għal-lest, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' filgrastim, meta jinghata fl-istess ġurnata ma' kimoterapija majelosoppressiva ċitotossika, ma' ġewx determinati definitivamente s'issa. Minhabba s-sensittività potenzjali għall-kimoterapija majelosoppressiva ċitotossika taċ-ċelluli majelojdi li qed jiddividu malajr, filgrastim m'għandux jinghata bejn l-24 siegħa qabel u l-24 siegħa wara li tinghata l-kimoterapija. Evidenza preliminari, li ġej minn studju f'numru żgħir ta' pazjenti li ngħataw filgrastim flimkien ma' 5-Fluorouracil, juri li tista' tiżdied is-severità ta' newtopenja.

L-interazzjonijiet possibbli ma' fatturi ta' tkabbir ematopojetici u ċitokini għadhom ma' ġewx investigati speċifikament fi studji kliniċi.

Peress li lithium jippromwovi il-helsien ta' newtrofili, huwa mistenni li jgħib żjieda fl-effett ta' filgrastim. Għalkemm din l-interazzjoni ma' gietx speċifikament investigata, m'hemm l-ebda evidenza li interazzjoni bħal din tista' tkun ta' ħsara.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' filgrastim f'nisa tqal. Hemm rapporti fil-letteratura fejn intwera li filgrastim jgħaddi mill-plaċenta fin-nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Filgrastim m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx il-bżonn ċar.

Treddigh

Mhux maghruf jekk filgrastim jigix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. It-tnehhija ta' filgrastim fil-halib ma gietx studjata fuq l-annimali. Ghandha tittiehed deċizjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'filgrastim, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Filgrastim m'ghandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjent qed iħoss l-gheja, il-kawtela hija mehtiega fis-sewqan ta' karozza jew fit-thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi studji kliniċi, 541 pazjent b'kanċer u 188 volontiera f'saħħithom ġew esposti għal Biograstim. Il-profil ta' sigurtà ta' Biograstim li ġie osservat f'dawn l-istudji kliniċi kien konsistenti ma dak tal-prodott ta' referenza li ntuża f'dawn l-istudji.

Sindromu ta' tnixxija tal-kapillari, li tista' tkun ta' periklu għall-hajja jekk it-trattament huwa tardjat, ġie irrapportat b'mod mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$) f'pazjenti b'kanċer waqt il-kimoterapija u f'donaturi normali li kien qed ikollhom mobilizzazzjoni taċ-ċelluli progenituri tad-demem periferali wara l-ghoti ta' G-CSFs; ara sezzjoni 4.4 u subsezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" tat-taqsima 4.8.

L-effetti mhux mixtieqa li ġejjin u l-frekwenza tagħhom ġew osservati waqt kura b'filgrastim u huma bbażati fuq informazzjoni ppublikata.

Il-frekwenzi tal-effetti mhux mixtieqa huma definiti fuq bażi ta' frekwenza kif ġej:

Komuni hafna: $\geq 1/10$

Komuni: $\geq 1/100$ sa $< 1/100$

Mhux komuni: $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$

Rari: $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$

Rari hafna: $< 1/10,000$

Mhux maghruf: ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom; l-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel.

F'pazjenti b'kanċer

Fi provi kliniċi, l-effetti mhux mixtieqa l-aktar frekwenti relatati mal-użu ta' filgrastim fid-dożi rakkomandati kienu uġigh fl-ghadam hafif għal moderat, li sehh f'10%, u uġigh fl-ghadam qawwi fi 3% tal-pazjenti. L-uġigh fl-ghadam huwa ġeneralment ikkontrollat b'mediċini komuni kontra l-uġigh. Effetti mhux mixtieqa inqas frekwenti jinkludu disturbi fis-sistema urinarka, bl-effett predominanti jkun diżurja hafif għal moderat.

Fi studji kliniċi randomised ikkontrollati bil-placebo, filgrastim ma wassalx għal żjieda fl-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa assoċjati ma' kimoterapija ċitotossika. Effetti mhux mixtieqa li ġew irrapporti bl-istess frekwenza f'pazjenti kkurati b'filgrastim/kimoterapija u b'placebo/kimoterapija jinkludu tqalligh u rimettar, alopeċja, dijarreja, gheja, anoressija, mukozite, uġigh ta' ras, soghla, raxx fil-ġilda, uġigh fis-sider, debbulizza, uġigh fil-grieżem, stitikezza u uġigh ġenerali.

Żjidiet ħfief għal moderati, li reġghu lura għan-normal, u li kienu dipendenti fuq id-doża, f'lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase, serum uric acid u gamma-glutamyltransferase (GGT),

sehhu f'madwar 50%, 35%, 25%, u 10% tal-pazjenti rispettivament, bl-użu ta' filgrastim bid-dozi rakkomandati.

Xi kultant giet irrappurtata tbaxxija transitorja fil-pressure tad-dem, li ma kelliex bżonn ta' kura medika.

Kien hemm rapporti ta' GvHD u fatalitajiet f'pazjenti li kienu qed jirċievu G-CSF wara trapjant alloġeniku tal-mudullun (ara sezzjoni 5.1).

Disturbi vaskulari, fosthom mard veno-okklussiv u disturbi fil-volum tal-fluwidi, ġew irrappurtati xi kultant f'pazjenti waqt kimoterapija b'doża għolja segwit bit-trapjant awtologu tal-mudullun. Ir-relazzjoni kawżali ma kura b'filgrastim ma gietx stabbilita.

Każijiet rari ħafna ta' infjammazzjoni vaskulari fil-ġilda ġew osservati f'pazjenti li nġhataw filgrastim. Il-mekkanizmu ta' l-infjammazzjoni vaskulari f'pazjenti li qed jirċievu filgrastim mhux magħruf.

Ġew irrappurtati xi każijiet tas-sindromu Sweet (dermatozi akuta u bid-deni). Madankollu, peress li perċentaġġ għoli ta' dawn il-pazjenti kienu qeghdin isofru minn lewkimja, kundizzjoni magħrufa li tkun assoċjata mas-sindromu Sweet, relazzjoni kawżali ma' filgrastim għada ma gietx stabbilita.

Aggravament ta' artrite reumatika kien osservat f'każijiet individwali.

Pseudogotta giet irrappurtata f'pazjenti b'kanċer li kien kkurati b'filgrastim.

Effetti mhux mixtieqa rari tal-pulmun, fosthom pulmonite interstizzjali, edema pulmonari, ġew irrappurtati fejn ftit minnhom irrizultaw f'inkapaċità respiratorja jew sindromu tat-tbatija respiratorja fl-adulti (ARDS), li setgħu jkunu fatali (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet Allergiċi: Reazzjonijiet ta' allergija, inklużi anafilassi, raxx tal-ġilda, urtikarja, angjoedema, qtugħ ta' nifs u pressure baxxa, li sehhew mal-bidu jew wara l-kura, ġew irrappurtati f'pazjenti li qed jirċievu l-filgrastim. B'kollox, ir-rapporti kienu iktar spissi wara l-amministrazzjoni għol-vina. Fi ftit każi, is-sintomi reġġu sehhew hekk kif reġġet bdiet tingħata l-kura, li b'hekk tissuggerixxi relazzjoni kawżali. Filgrastim għandu jitwaqqaf permanenti f'pazjenti li jkollhom reazzjoni allergika serja.

Każijiet iżolati ta' kriżi tal-marda taċ-ċelluli *Sickle* ġew rapportati f'pazjenti bil-marda taċ-ċelluli *Sickle* (ara sezzjoni 4.4).

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Komuni ħafna	Żjieda fl-alkaline phosphatase, żjieda fil-LDH, żjieda fil-uric acid
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Komuni	Ugħigh ta' ras
<i>Disturbi vaskulari</i>	Rari	Disturb vaskulari
	Mhux komuni	Sindromu ta' tnixxija tal-kapillari*
<i>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</i>	Komuni	Sogħla, ugħigh fil-grieżem
	Rari ħafna	Infiltrati pulmonari
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Komuni ħafna	Tqalligh/rimettar
	Komuni	Stitikezza, anoressija, dijarreja, mukożite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Komuni ħafna	Żjieda fil-GGT
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	Komuni	Alopeċja, raxx fil-ġilda
	Rari ħafna	Is-Sindrome ta' Sweet, vaskulite tal-ġilda

<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni hafna	Ugħigh fis-sider, ugħigh muskuloskelettriku
	Rari hafna	Aggravament ta' artrite reumatojde
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka</i>	Rari hafna	Abnormalitajiet fis-sistema urinarka
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Komuni	Għeja, debbulizza
	Mhux komuni	Ugħigh ġenerali
	Rari hafna	Reazzjoni allergiku
*Ara subsezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" tat-taqsim 4.8		

F'donaturi b'saħħithom taħt proċedura ta' mobilizzazzjoni ta' PBPC

L-iktar effett mhux mixtieq li ġie rrapportat kien ugħigh muskolu-skeltrali hafif għal moderat li kien reversibbli. Lewkoċitosi ($WBC > 50 \times 10^9/L$) ġie osservat f'41% tad-donaturi waqt li tromboċitopenja reversibbli ($platelets < 100 \times 10^9/L$) ġiet osservata f'35% tad-donaturi wara amministrazzjoni ta' filgrastim u lewkaferezi.

Żjiedet ħfief, li reġġu lura għan-normal, fl-alkaline phosphatase, LDH, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase) u uric acid kienu rrapportati f'donaturi b'saħħithom li rċievu filgrastim; dawn ma kellhomx effetti kliniċi assoċjati magħhom.

Aggravament tas-sintomi tal-artrite kien osservat f'każijiet rari hafna.

Sintomi li jissuġġerixxu reazzjonijiet allergiċi qawwija ġew rrapportati f'każijiet rari hafna.

Ugħigh ta' ras, mahsub li ġej minhabba l-filgrastim, ġie rrapportat f'studji fuq donaturi ta' PBPC.

Każijiet komuni izda ġeneralment mingħajr sintomi ta' tkabbir tal-milza u każijiet rari hafna ta' milza mifqughha ġew irrapportati f'donaturi b'saħħithom u f'pazjenti wara li ngħataw G-CSF. (ara sezzjoni 4.4).

F'donaturi normali, avvenimenti avversi pulmonari (emoptisi, emorraġija pulmonari, infiltrazzjoni fil-pulmun, qtugħ ta' nifs u nuqqas ta' ossiġnu) kienu rrapportati wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
<i>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</i>	Komuni hafna	Lewkoċitosi, tromboċitopenja
	Mhux komuni	Disturbi fil-milza
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Komuni	Żjieda fl-alkaline phosphatase, żjieda fil-LDH
	Mhux komuni	Żjieda fl-SGOT, iperurikemija
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras
<i>Disturbi vaskulari</i>	Mhux komuni	Sindromu ta' tnixxija tal-kapillari*
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni hafna	Ugħigh muskolu-skeltrali
	Mhux komuni	Aggravament tal-artrite reumatika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Mhux komuni	Reazzjoni allergiku qawwija
*Ara subsezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" tat-taqsim 4.8		

F'pazjenti b'SCN

Kien hemm rapporti ta' effetti mhux mixtieqa relatati ma' kura ta' filgrastim f'pazjenti b'SCNu, għal xi whud, il-frekwenza tagħhom kellha tendenza li tonqos maż-żmien.

L-effetti mhux mixtieqa l-aktar frekwenti kkawżati minn filgrastim kienu uġigh fl-ghadam, u uġigh muskolu-skeltrali generali.

Effetti mhux mixtieqa oħrajn osservati jinkludu tkabbir tal-milza li, fil-minoranza tal-każi, jista' jkun progressiv, u tromboċitopenja. Uġigh ta' ras u dijarreja ġew irrapportati ftit wara il-bidu ta' kura b'filgrastim, tipikament f'inqas minn 10% tal-pazjenti. Anemija and epistassi wkoll ġew irrapportati.

Ġew osservati żjiediet, li jergħu lura għan-normal, u mingħajr effetti kliniċi assoċjati, fil-uric acid, lactic dehydrogenase u alkaline phosphatase. Tnaqqis moderat li jerga lura għan-normal fil-livell *non-fasting* ta' glucose fid-demmi ukoll ġie osservat.

Effetti mhux mixtieqa possibilmment relatati ma' kura ta' filgrastim, u li tipikament seħħu f'inqas minn 2% tal-pazjenti b'newtopenja qawwija u kronika, kienu rejazzjonijiet fis-sit ta' injezzjoni, uġigh ta' ras, epatomegalija, arthralgia, alopeċja, ostejoporosi u raxx.

Meta ntuża fit-tul, infjammazzjoni vaskulari fil-ġilda giet irrapportata fit-2% tal-pazjenti b'newtopenja qawwija u kronika. Każijiet ta' protejnurja/ematurja kienu rari ħafna.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
<i>Disturbi tad-demmi u tas-sistema limfatika</i>	Komuni ħafna	Anemija, żjieda fid-daqs tal-milza
	Komuni	Tromboċitopenja
	Mhux komuni	Disturbi fil-milza
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Komuni ħafna	Tnaqqis fil-glucose, żjieda fl-alkaline phosphatase, żjieda fil-LDH, iperurikemija
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Komuni	Uġigh ta' ras
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Komuni ħafna	Epistassi
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Komuni	Dijarreja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Komuni	Epatomegalija
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Komuni	Alopeċja, infjammazzjoni vaskulari fil-ġilda, injezzjoni site uġigh fis-sit ta' injezzjoni, raxx
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni ħafna	Uġigh muskolu-skeltrali
	Komuni	Ostejoporosi
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	Mhux komuni	Ematurja, protejnurja

F'pazjenti b'HIV

F'studji kliniċi, l-uniċi effetti mhux mixtieqa li kontinwament kienu meqjusa li huma relatati mal-amministrazzjoni ta' filgrastim kienu l-uġigh muskolu-skeletrali, l-uġigh l-aktar ħafif għal moderat fl-ghadam, u majalġja. L-inċidenza ta' dawn il-każi kienet komparabbli ma dik irrapportata f'pazjenti b'kanċer.

Żjieda fid-daqs tal-milza relatat ma' kura b'filgrastim giet irrapportata f'< 3% tal-pazjenti. Fil-każi kollha, din iż-żjieda nhasset ħafifa jew moderata taht eżaminazzjoni fizika u kellha konsegwenza beninni; l-ebda pazjent ġie djanjostikat b'ipersplenismu u fl-ebda pazjent ma tnehhiet il-milza. Peress li żjieda fid-daqs tal-milza hi komuni f'pazjenti b'infezzjoni ta' HIV u tinstab b'diversi gradi fil-maġġoranza ta' pazjenti b'AIDS, ir-relazzjoni ma' terapija ta' filgrastim mhijiex ċara.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>	Komuni	Disturbi fil-milza
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni ħafna	Ugħigh muskolu-skeltrali

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Każijiet ta' sindromu ta' tnixxija tal-kapillari kienu rrapportati fil-iffissar ta' wara it-tqejjid fis-suq ma l-użu ta' G-CSF. Dawn ġeneralment sehhew f'pazjenti b'mard malinn avvanzati, sepsis, jieħdu mediċini multipli tal-kimoterapija jew għaddejnin minn aferesi (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat.

Il-waqfien mill-kura ta' filgrastim is-soltu jgħib tnaqqis ta' 50% tan-newtrofili fid-demm fiż-żmien ġurnata jew tnejn, b'ritorn għall-livelli normali fiż-żmien 1 sa 7 ijiem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, fatturi li jstimolaw il-kolonji ta' granuloċiti, Kodiċi ATC: L03AA02

Biograstim hu prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Il-G-CSF uman huwa glikoproteina li tirregola l-produzzjoni u l-helsien ta' newtrofili mill-mudullun. Biograstim, li fiha r-metHuG-CSF (filgrastim), jikkawża żjieda sinifikanti fl-għadd ta' newtrofili fid-demm periferali fi żmien 24 siegħa, b'żjieda minuri fil-monoċiti. F'xi każi ta' SCN, filgrastim jista' jikkawża wkoll żjieda żgħira mill-baseline fil-livelli ta' eżinofili u bażofili fid-demm; xi wħud minn dawn il-pazjenti jistgħu jipprezentaw b'eżinofilja jew bażofilja qabel il-bidu ta' kura. Meta filgrastim jingħata fid-dożi rakkomandati, żjieda fl-għadd ta' newtrofili huma dipendenti fuq id-doża. In-newtrofili li jiġu prodotti b'rispons għal kura b'filgrastim juru funzjonalita' normali jew miżjuda, kif intwera b'analizi li saru fuq il-funzjoni kimotattika u fagoċitika. Wara il-waqfien mill-kura ta' filgrastim, l-għadd ta' newtrofili fid-demm jonqos b'50% fiż-żmien ġurnata 1 jew 2, b'ritorn għall-livelli normali fiż-żmien 1 sa 7 ijiem.

L-użu ta' filgrastim f'pazjenti waqt kimoterapija ċitotossika jwassal għal tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza, fis-severita' u fid-dewmien ta' newtropsenja u newtropsenja bid-deni. Kura b'filgrastim iwassal għal tnaqqis sinifikament fid-dewmien ta' newtropsenja bid-deni, l-użu ta' antibijotiċi u dħul fl-isptar wara induzzjoni ta' kimoterapija għal lewkimja majeloġenika akuta jew kura majeloablativa segwit bit-trapjant tal-mudullun. L-inċidenza ta' deni u n-numru ta' infezzjonijiet registrati ma

tnaqqis fl-ebda ċirkostanza. Ma kienx hemm tnaqqis fid-dewmien ta' deni f'pazjenti waqt li kienu qed jinghataw kura majeloablata segwit bit-trapjant tal-mudullun.

L-użu ta' filgrastim, wahdu jew wara kimoterapija, jimmobilizza ċelluli proġenitriċi ematopojetici għal god-demmm periferiku. Dawn iċ-ċelluli awtologi jistgħu jingabbru u jergħu jigu infużi wara terapija ċitotossika ta' doża għolja, flok jew flimkien ma' trapjant tal-mudullun. Infużjoni biċ-ċelluli proġenitriċi tad-demmm iħaffef ir-ritorn ematopojetiku għan-normalita' u b'hekk jitnaqqas ir-riskju ta' episodji emorraġici u l-bżonn ta' trasfużjonijiet tal-plejtlets.

Reċipjenti ta' ċelluli proġenitriċi tad-demmm periferali alloġeniku, li ġew mobilizzati b'filgrastim, damu sinifikament inqas biex jirkupraw ematoloġikament, b'konsegwenza li l-hin mehud għal irkupru tal-plejtlets mingħajr appoġġ kien sinifikament anqas, meta kkomparat ma' trapjant tal-mudullun alloġeniku.

Studju retrospettiv Ewropew li evalwa l-użu ta' G-CSF wara trapjant alloġeniku tal-mudullun f'pazjenti b'lewkimji akuti, issuggerixxa zieda fir-riskju ta' GvHD, mortalità marbuta mal-kura (TRM) u l-mortalità meta ngħata G-CSF. Fi studju internazzjonali retrospettiv separat f'pazjenti b'lewkimji majeloġeni akuti u kroniċi, ma ġie osservat l-ebda effett fuq ir-riskju ta' GvHD, TRM u l-mortalità. Meta-analizi ta' studji fuq trapjanti alloġeneiċi, li tinkludi r-riżultati ta' disa' provi prospettivi li fihom il-pazjenti ntaġħzlu b'mod każwali, 8 studji retrospettivi u każ 1 ta' studju kkontrollat mill-każ, ma sabet l-ebda effett fuq ir-riskji ta' GvHD akuta, GvHD kronika jew mortalità relatata mal-kura bikrija.

Riskju relattiv (95% CI) ta' GvHD u TRM wara l-kura b'G-CSF wara trapjant tal-mudullun					
<i>Pubblikazzjoni</i>	<i>Perjodu tal-istudju</i>	<i>N</i>	<i>GvHD akuta ta' grad II-IV</i>	<i>GvHD kronika</i>	<i>TRM</i>
Meta-analizi (2003)	1986-2001 ^a	1,198	1.08 (0.87, 1.33)	1.02 (0.82, 1.26)	0.70 (0.38, 1.31)
Studju retrospettiv Ewropew (2004)	1992-2002 ^b	1,789	1.33 (1.08, 1.64)	1.29 (1.02, 1.61)	1.73 (1.30, 2.32)
Studju retrospettiv internazzjonali (2006)	1995-2000 ^b	2,110	1.11 (0.86, 1.42)	1.10 (0.86, 1.39)	1.26 (0.95, 1.67)
^a L-analizi tinkludi studji li jinvolvu trapjant tal-mudullun matul dan il-perjodu; xi studji użaw GM-CSF (fattur li jistimula kolonji ta' granulociti-makrofaġi)					
^b L-analizi tinkludi pazjenti li kienu qed jirċievu trapjant tal-mudullun matul dan il-perjodu					

Qabel trapjant alloġenejiku ta' ċelluli proġenitriċi tad-demmm periferali, l-użu ta' filgrastim għall-mobilizzazzjoni ta' ċelluli proġenitriċi tad-demmm periferali f'donaturi normali jippermetti li jingabru 4×10^6 CD34⁺ ċelluli għal kull kg ta' piż tal-ġisem tar-riċevitur, fil-maġġoranza ta' donaturi, wara żewġ proċeduri ta' lewkaferezi. Donaturi normali jinghataw doża ta' 10 µg/kg/jum, amministrata taht il-ġilda għal 4 sa 5 ijiem konsekuttivi.

L-użu ta' filgrastim f'pazjenti, tfal u adulti, b'SCN (newtopenja qawwiya, kongenitali, ċiklika, u idjopatika) iwassal għal żjieda sostenibbli fl-ghadd assolut ta' newtrofili fid-demmm periferali u tnaqqis fin-numru ta' infezzjonijiet u ġrajiet relatati.

L'użu ta' filgrastim f'pazjenti b'infezzjoni ta' HIV iżomm l-ghadd ta' newtrofili normali sabiex jippermetti id-dożaġġ skedat tat-terapija antivirali u/jew medicina majelosoppressiva oħra. M'hemmx evidenza li pazjenti b'infezzjoni ta' HIV ikkurati b'filgrastim ikollhom zieda fir-replikazzjoni ta' HIV.

Bhal fil-każ ta' fatturi ta' tkabbir ematopojetici oħra, G-CSF wera proprjetajiet stimolanti *in vitro* fuq ċelluli endoteljali umani.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Biograstim ġew stmati fi studji ta' fażi III, *randomised* u kontrollati bi placebo, f'pazjenti b'kanċer tas-sider, kanċer tal-pulmun u Non-Hodgkin-Limfoma. Ma kienx hemm differenzi rilevanti bejn Biograstim u l-prodott ta' referenza fir-rigward ta' dewmien ta' newtropsenja qawwija u l-inċidenza ta' newtropsenja bid-deni.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Studji *randomised, single-blind*, b'doża waħda u *crossover* li saru fuq 196 voluntiera b'saħħithom urew li l-profil farmakokinetiku ta' Biograstim kien komparabbli ma' dak tal-prodott ta' referenza kemm wara amministrazzjoni taħt il-ġilda kif ukoll ġol-vina.

Intwera li l-eliminazzjoni ta' filgrastim isegwi proċess farmakokinetiku tal-ewwel ordni kemm wara amministrazzjoni taħt il-ġilda kif ukoll ġol-vina. Il-*half-life* ta' eliminazzjoni ta' filgrastim hija ta' madwar 3.5 siegħa, b'rata ta' tneħħija ta' madwar 0.6 mL/min/kg. Waqt infużjoni kontinwa b'filgrastim fuq medda ta' 28 ġurnata, f'pazjenti li kienu qedin jirkupraw minn trapjant awtologu tal-mudullun, ma kienx hemm xi evidenza ta' akkumulazzjoni u l-*half-lives* ta' eliminazzjoni kienu komparabbli. Hemm correlazzjoni posittiva u lineari bejn id-doża u l-konċentrazzjoni ta' filgrastim fis-serum, kemm meta jiġi amministrat ġol-vina kif ukoll taħt il-ġilda. Wara l-amministrazzjoni taħt il-ġilda tad-doża rakkomandata, il-konċentrazzjoni fis-serum nżammet il-fuq minn 10 ng/mL għal 8 sa 16-il siegħa. Il-volum ta' distribuzzjoni fid-demm hu madwar 150 mL/kg.

F'pazjenti b'kanċer, il-profil farmakokinetiku ta' Biograstim u dak tal-prodott ta' referenza kienu komparabbli wara amministrazzjoni taħt il-ġilda ta' doża waħda jew dozi ripetuti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni u tolleranza lokali, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku miġbur minn studji konvenzjonali fuq l-effett tossiku minn dozi riptetuti, ikkonferma l-effetti farmakoloġiċi mistennija, fosthom żjidi fl-ghadd ta' lewkoċiti, iperplasija majelojdi fil-mudullun, ematopojesi ekstrema u tkabbir tal-milza.

Ma kienx hemm l-ebda effett fuq il-fertilità fil-firien maskili u femminili jew fuq il-frieħ ta' firien tqal. Minn studji li saru fuq firien u fniek, m'hemmx evidenza li turi li filgrastim għandu xi effett teratoġeniku. Żjeda fl-inċidenza ta' telfien tal-embriju ġiet osservata fil-fniek, iżda ma dehrux malformazzjonijiet.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid, glacial
Sodium hydroxide
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Biograstim m'għandux jiġi dilwit ma' soluzzjoni ta' sodium chloride.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

Filgrastim dilwit jista' jiġi adsorbit fuq il-ħġieġ jew hwejjeġ tal-plastik hliet meta jiġi dilwit kif inhu msemmi f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

Wara d-dilwit: Is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita wriet stabbilita' kimika u fiżika waqt l-użu għal 24 siegħa f'temperatura bejn 2°C u 8°C. Mill-lat tas-sigurtà mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-konsumatur huwa responsabbli għaż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna qabel ma' jintuża, u dawn s-soltu ma jridux ikunu iktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C – 8°C, sakemm id-dilwit ma jkunx seħħ taht kundizzjonijiet kontrollati, aseptiċi u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ (2°C - 8°C)

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Siringa mimlija għal-lest magħmula minn ħġieġ ta' Tip I b'labbra tal-azzar li ma jissaddadx mwahhla permanentement bi jew mingħajr protezzjoni għas-sigurtà tal-labbra biex jiġi evitati korrimenti minhabba tingiż bil-labbra u biex ma terġax tintuża.

Pakketti ta' 1, 5 jew 10 siringi mimlijin għal-lest b'0.5 mL ta' soluzzjoni jew pakkett multiplu li fih 10 (2 pakketti ta' 5) siringi mimlijin għal-lest b'0.5 mL ta' soluzzjoni.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Jekk ikun hemm il-ħtieġa, Biograstim jista' jiġi dilwit f'soluzzjoni għal infużjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%).

Huwa rakkomandat li fl-ebda hin id-dilwit ma jwassal għal konċentrazzjoni finali inqas minn 0.2 MIU (2 µg)/mL.

Qabel ma tingħata, is-soluzzjoni trid tiġi spezzjonata viżwalment. Għandhom jsiru injezzjonijiet biss b'soluzzjoni li tkun ċara u mingħajr frak.

Fejn pazjenti jirċievu soluzzjoni ta' filgrastim dilwit sa konċentrazzjoni inqas minn 1.5 MIU (15 µg)/mL, għandha tiġi miżjuda bl-albumina umana (HSA) sabiex il-konċentrazzjoni finali tkun 2 mg/mL.

Eżempju: Meta l-volum finali tal-injezzjoni huwa 20 mL, id-dożi kollha ta' filgrastim li fihom inqas minn 30 MIU (300 µg) iridu jingħataw b'0.2 mL soluzzjoni ta' 200 mg/mL (20%) albumina umana miżjuda.

Meta jiġi dilwit ġo soluzzjoni għal infużjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%), Biograstim huwa kompatibbli mal-ħġieġ u varji tipi ta' plastik, fosthom il-PVC, polyolefin (co-polymer ta' polypropylene u polyethylene) u polypropylene.

Biograstim ma fih l-ebda preservattiv. Minhabba r-riskju potenzjali ta' kontaminazzjoni b'mikrobi, is-siringi ta' Biograstim iridu jintużaw darba biss.

L-esposizzjoni bi żball għal temperatura ta' friza ma jeffettwax hazin l-istabilità ta' Biograstim.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Settembru 2008
Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Lulju 2013.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biograstim 48 MIU/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni fiha 60 miljun *international units* [MIU] (600 µg) ta' filgrastim.

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 48 MIU (480 µg) filgrastim f'0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.

Filgrastim (recombinant methionyl human granulocyte-colony stimulating factor) huwa magħmul minn *Escherichia coli* K802 b'teknoloġija rikombinanti-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni fiha 50 mg sorbitol.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Soluzzjoni ċara u mingħajr kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Biograstim hu indikat għat-tnaqqis fid-dewmien ta' newtropa u fl-inċidenza ta' newtropa bid-deni f'pazjenti kkurati b'kimoterapija ċitotossika stabbilita kontra malinni (bl-eċċezzjoni ta' lewkimja majelojda kronika u sindromi majelodisplastiki) u għat-tnaqqis fid-dewmien ta' newtropa f'pazjenti, taht kura majeloablative u segwita bit-trapjant tal-mudullun, li huma meqjusa li għandhom riskju għola ta' newtropa qawwija u mdewma. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' filgrastim huma simili fl-adulti u fit-tfal li qed jirċievu kimoterapija ċitotossika.

Biograstim huwa indikat għall-mobilizzazzjoni taċ-ċelluli progenitriċi tad-demem periferali (PBPC).

F'pazjenti, tfal jew adulti, li għandhom newtropa severa, kongenita, ċiklika, jew idjopatika bl-Għadd Assolut ta' Newtrofili (ANC) ta' $\leq 0.5 \times 10^9/L$, u storja ta' infezzjonijiet qawwija jew li jirkadu, it-terapija fit-tul b'Biograstim huwa indikat biex jizzied l-għadd ta' newtrofili u sabiex l-inċidenza u t-tul ta' grajjiet avversi relatati ma' infezzjonijiet jonqsu.

Biograstim huwa indikat għal kura ta' newtropa persistenti (ANC ta' $1.0 \times 10^9/L$ jew inqas) f'pazjenti b'infezzjoni avanzata tal-HIV, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjonijiet batteriċi, dan meta għazliet oħra għall-immaniġġjar ta' newtropa ma jkunux addattati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Htigijiet speċjali

Il-kura b'filgrastim għandha tingħata biss b'kollaborazzjoni ma' ċentru ta' onkoloġija b'esperjenza fil-kura bil-fattur uman li jstimola l-kolonji ta' granuloċiti (G-CSF) u ematoloġija u fejn jinstabu l-meżzi dijanjostiċi kollha meħtieġa. Il-mobilizzazzjoni u l-proċeduri aferezi għandhom isiru flimkien ma' ċentru tal-onkoloġija u ematoloġija b'esperjenza xierqa f'dan il-qasam u fejn il-monitoraġġ taċ-ċelluli proġenitriċi ematopojetici jista' jsir korrettament.

Kimoterapija ċitotossika stabbilita

Id-doża rakkomandata ta' filgrastim hija 0.5 MIU (5 µg)/kg/jum. L-ewwel doża ta' filgrastim trid tingħata mhux inqas minn 24 siegħa wara l-kimoterapija ċitotossika. Filgrastim jista' jiġi injettat ta' kuljum taht il-ġilda jew jista' jiġi dilwit f'soluzzjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%) u jingħata ta' kuljum bħala infużjoni ġol-vina fuq medda ta' 30 minuta (ara sezzjoni 6.6 għall-istruzzjonijiet fuq id-dilwit).

L-amministrazzjoni taht il-ġilda hija preferita fil-maġġoranza tal-każi. Evidenza ġejja minn studju fuq l-amministrazzjoni ta' doża waħda turi li l-amministrazzjoni ġol-vina tista' tirriżulta f'effett inqas fit-tul. Mhijiex ċara jekk din is-sejba għandha xi rilevanza klinika għall-amministrazzjoni ta' dozi ripetuti. L-għażla ta' minn fejn tingħata d-doża trid tkun ibbażata fuq iċ-ċirkustanzi kliniċi tal-individwu. Fi studji kliniċi *randomised*, intużat doża ta' 23 MIU (230 µg)/m²/jum (4.0 sa 8.4 µg/kg/jum) li giet amministrata taht il-ġilda.

L-amministrazzjoni ta' kuljum ta' filgrastim trid titkompla sakemm in-nadir mistenni jkun għadda u l-għadd ta' newtrofili jkun reġa' lura għan-normal. Wara kimoterapija stabbilita għal tumuri solidi, limfoma u lewkimja fis-sistema limfatika, huwa mistenni li l-kura tista' ddum sa 14-il ġurnata biex dawn il-kriterji jintlaħqu. Wara l-kura tal-bidu u dik ikkonsoġidata għal lewkimja majelojde akuta, it-terapija tista' ddum sostanzjalment iktar (sa 38 ġurnata) jiddependi fuq it-tip, doża u skeda tal-kimoterapija ċitotossika li tintuża.

F'pazjenti kkurati b'kimoterapija ċitotossika, zjieda reversibbli fl-għadd ta' newtrofili tipikament tiġi osservata minn l-ewwel sat-tieni ġurnata ta' kura b'filgrastim. Madankollu, sabiex ikun hemm rispons terapewtiku fit-tul, il-kura b'filgrastim m'għandiex titwaqqaf qabel in-nadir mistenni jkun għadda u l-għadd ta' newtrofili jkun reġa' lura għan-normal. Waqfien prematur mill-kura b'filgrastim qabel ma' jkun intlaħaq in-nadir mistenni mhuwiex rakkomandat.

F'pazjenti li rċievu kura majeloablative segwit bit-trapijant tal-mudullun

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' filgrastim hija 1.0 MIU (10 µg)/kg/jum mogħtija bħala infużjoni ġol-vina fuq medda ta' 30 minuta jew 24 siegħa jew inkella 1.0 MIU (10 µg)/kg/jum mogħtija bħala infużjoni kontinwa taht il-ġilda fuq medda ta' 24 siegħa. Għall-infużjoni, id-doża ta' filgrastim trid tkun miżjuda ma' 20 mL soluzzjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%) (ara sezzjoni 6.6 għall-istruzzjonijiet fuq id-dilwit).

L-ewwel doża ta' filgrastim m'għandiex tingħata inqas minn 24 siegħa wara l-kimoterapija ċitotossika u fiż-żmien ta' 24 siegħa wara infużjoni tal-mudullun.

Wara li n-nadir mistenni fil-livell ta' newtrofili jkun għadda, id-doża ta' kuljum ta' filgrastim trid tinħadem skond l-għadd ta' newtrofili kif ġej:

Għadd ta' Newtrofili	Bdil fid-doża ta' Filgrastim
> 1.0 x 10 ⁹ /L għal 3 ijiem konsekuttivi	Naqqas għal 0.5 MIU (5 µg)/kg/jum
Imbagħad, jekk l-ANC jibqa' > 1.0 x 10 ⁹ /L għal 3-jiem konsekuttivi oħra	Waqqaf il-kura b'filgrastim
Jekk l-ANC jonqos għal < 1.0 x 10 ⁹ /L waqt il-perijodu ta' kura, id-doża ta' filgrastim għandha terġa tittella skond ir-rakkomandazzjonijiet imsemmija hawn fuq.	

Għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC f'pazjenti taħt kura majelosoppressiva jew majeloablative segwit bit-trapjant awtolgu ta' ċelluli proġenitriċi tad-demm periferali

Meta jintuża wahdu, id-doża rakkomandata ta' filgrastim għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC hija 1.0 MIU (10 µg)/kg/jum mogħtija bħala infużjoni kontinwa taħt il-ġilda fuq medda ta' 24 siegħa jew bħala injezzjoni ta' kuljum taħt il-ġilda għal 5 sa 7 ijiem konsekuttivi. Għal l-infużjoni, id-doża ta' filgrastim trid tkun miżjuda ma' 20 mL soluzzjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%) (ara sezzjoni 6.6 għall-istruzzjonijiet fuq id-dilwit). Meta għandha ssir l-lewkaferezi: proċedura wahda jew tnejn ta' lewkoferezi fil-hames u sitt jum is-soltu jkun biżżejjed. F'ċirkostanzi oħrajn, jista' jkun hemm bżonn ta' aktar lewkoferezi. Kura b'filgrastim irid jtkompla sa l-aħħar proċedura ta' lewkaferezi.

Wara kimoterapija majelosoppressiva, id-doża rakkomandata ta' filgrastim għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC hija 0.5 MIU (5 µg)/kg/jum mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda ta' kuljum mill-ewwel ġurnata wara t-tmiem tal-kimoterapija sakemm in-nadir mistenni jkun għadda u l-għadd ta' newtrofili jkun reġa' lura għan-normal. Lewkaferezi jrid isir fil-perijodu meta l-ANC jitla' minn $< 0.5 \times 10^9/L$ sa $> 5.0 \times 10^9/L$. F'pazjenti li ma kellhomx kimoterapija estensiva, proċedura wahda ta' lewkaferezi is-soltu tkun biżżejjed. F'ċirkostanzi oħrajn, jista' jkun hemm bżonn ta' aktar proċeduri.

Għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC f'donaturi b'saħħithom qabel trapjant alloġenejiku ta' ċelluli proġenitriċi tad-demm periferali

Għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC f'donaturi b'saħħithom, id-doża ta' filgrastim trid tkun 1.0 MIU (10 µg)/kg/jum mogħtija taħt il-ġilda għal 4 sa 5 ijiem konsekuttivi. Il-proċedura ta' lewkaferezi trid tibda fil-5 ġurnata u titkompla sas-6 ġurnata jekk ikun hemm bżonn sabiex jingabru $4 \times 10^6 CD34^+$ ċelluli għal kull kg ta' piż tal-ġisem tar-riċevitur.

F'pazjenti b'newtropsenja kronika u qawwija (SCN)

Newtropsenja kongenitali

Id-doża tal-bidu rakkomandata hi 1.2 MIU (12 µg)/kg/jum mogħtija taħt il-ġilda bħala doża wahda jew f'dozi maqsumin.

Newtropsenja idjopatika jew ċiklika

Id-doża tal-bidu rakkomandata hi 0.5 MIU (5 µg)/kg/jum mogħtija taħt il-ġilda bħala doża wahda jew f'dozi maqsumin.

Aġġustament fid-doża

Filgrastim irid jingħata ta' kuljum bħala injezzjoni taħt il-ġilda sakemm l-għadd ta' newtrofili jilhaq u jinżamm il-fuq minn $1.5 \times 10^9/L$. Meta dan ir-rispons ikun milhuq, id-doża minima u effettiva sabiex jinżamm dan il-livell trid tiġi stabilita. Amministrazzjoni ta' kuljum u fit-tul hu meħtieġ biex jinżamm għadd ta' newtrofili adegwat. Wara gimgha jew tnejn ta' terapija, id-doża tal-bidu tkun tista' tiġi rddoppjata jew titniżżel bin-nofs dejjem skond ir-rispons tal-pazjent. Sussegwentement id-doża tista' tiġi aġġustata għal individwu kull gimgha jew gimghatejn biex il-medju tal-għadd ta' newtrofili jinżamm bejn $1.5 \times 10^9/L$ u $10 \times 10^9/L$. L-iskeda tad-doża tista' tiżdied iktar ta' spiss f'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet qawwija. Fi studji kliniċi, 97% tal-pazjenti li rrispondu kellhom rispons komplet b'doża ta' ≤ 2.4 MIU (24 µg)/kg/jum. Is-sigurta' assoċjata mal-amministrazzjoni fit-tul ta' filgrastim f'dozi akbar minn 2.4 MIU (24 µg)/kg/jum f'pazjenti b'SCN għada ma ġietx stabilita.

F'pazjenti b'infezzjoni tal-HIV

Għall-inverżjoni ta' newtropsenja

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' filgrastim hija 0.1 MIU (1 µg)/kg/jum mogħtija ta' kuljum b'injezzjoni taħt il-ġilda u tiżdied b'iddożar sa massimu ta' 0.4 MIU (4 µg)/kg/jum sakemm livell normali fl-għadd ta' newtrofili jintlhaq u jista' jinżamm (ANC $> 2.0 \times 10^9/L$). Fi studji kliniċi, $> 90\%$ tal-pazjenti rrispondu b'dawn id-dozi, u kellhom taqlib ta' newtropsenja f'medda ta' jumejn.

F'numru żgħir ta' pazjenti (< 10%), kien hemm bżonn ta' dozi sa 1.0 MIU (10 µg)/kg/jum biex ikollhom taqlib ta' newtropenja.

Biex jinżamm għadd ta' newtrofili normali

Meta ssehh it-taqlib ta' newtropenja, id-doża minima u effettiva li hemm bżonn sabiex jinżamm għadd ta' newtrofili normali trid tiġi stabbilita. Huwa rakkomandat illi id-dożaġġ tal-bidu ta' kuljum tinbidel għal waħda ta' 30 MIU (300 µg)/jum b'injezzjoni taħt il-gilda ġurnata iva u oħra le. Jista' jkun hemm bżonn ta' aktar aġġustament fid-dożaġġ, li trid tiġi iddeterminata mill-ANC tal-pazjent, bl-għan li l-għadd ta' newtrofili jinżamm > $2.0 \times 10^9/L$. F'studji kliniċi, dożaġġ ta' 30 MIU (300 µg)/jum għal ġurnata sa sebghat ijiem fil-gimgha kien mehtieg biex jinżamm ANC > $2.0 \times 10^9/L$, bil-frekwenza medja tad-dożaġġ tkun ta' tlett ijiem fil-gimgha. Kura fit-tul tista' tkun mehtieġa sabiex l-ANC jinżamm > $2.0 \times 10^9/L$.

Gruppi ta' pazjenti speċifiċi

L-anzjani

Għalkemm studji kliniċi b'filgrastim inkludew numru żgħir ta' pazjenti anzjani, ma sarux studji speċifiċi fuq dan il-grupp u għaldaqstant ma jistgħux jingħataw rakkomandazzjonijiet speċifiċi ta' dożaġġ għall-anzjani.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied

Studji fuq l-użu ta' filgrastim f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi jew tal-fwied juru li l-profil farmakokinetiku u farmakodinamiku huwa l-istess bħal dak f'individwi b'saħħithom. M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'dawn il-każi.

Użu fil-pedjatrija f'każ ta' SCN u kanċer

Ħamsa u sittin fil-mija tal-pazjenti li ġew studjati fil-programm tas-sigurtà ta' newtropenja qawwija u kronika kienu taħt it-18-il sena. L-effikaċja tal-kura kienet ċara f'dan il-grupp ta' pazjenti, li fih il-maġġoranza kienu pazjenti b'newtropenja konġenitali. Ma kien hemm l-ebda tibdil fil-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi l-fejn ingħatalhom kura għal newtropenja qawwija u kronika.

Tagħrif minn studji kliniċi li saru f'pazjenti pedjatriċi, jindika li l-profil tas-sigurtà u l-effikaċja ta' filgrastim, f'adulti u fit-tfal li qed jirċievu kimoterapija ċitotossika, huma simili.

Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ f'pazjenti pedjatriċi huma l-istess għal daww f'adulti li qed jirċievu kimoterapija ċitotossika majelosoppressiva.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Twissijiet speċjali

Filgrastim m'għandux jintuza sabiex id-dożaġġ ta' kimoterapija ċitotossika tiżdied iktar minn skedi ta' dożaġġ determinati s'issa (ara hawn taħt).

Filgrastim m'għandux jintuza f'pazjenti b'newtropenja konġenitali qawwija (is-sindromu ta' Kostman) b'abnormalitajiet ċitogenetiċi (ara hawn taħt).

Prekawzjonijiet speċjali f'pazjenti b'lewkimja majelojde akuta

Tumur malinn

Il-fattur li jstimola l-kolonji ta' granulociti jista' jippromwovi it-tkabbir ta' ċelluli majelojdi *in vitro* u effetti simili jistgħu jidhru fi ftit ċelluli mhux majelojdi *in vitro*.

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' filgrastim għadhom ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti b'sindromu majelodisplastiku jew lewkimja majeloġenika kronika. Għalhekk, filgrastim m' għandux jintuża f'dawn il-pazjenti. Attenzjoni speċjali għandha tingħata biex tiġi distinta id-djanjozi ta' tibdil taċ-ċelluli blastiċi ta' lewkimja majelojde kronika minn ta' lewkimja majelojde akuta.

Minhabba tagħrif limitat dwar is-sigurta' u l-effikaċja assoċjat mal-użu f'pazjenti b'Lewkimja Majelojde Akuta (AML) sekondarja, filgrastim għandu jingħata b'kawtela f'dawn il-każi.

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' filgrastim għadhom ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti b'Lewkimja Majelojde Akuta *de novo* li għandhom inqas minn 55 sena u ċitoġenetiċi normali [t(8;21), t(15;17), u inv(16)].

Prekawzjonijiet speċjali oħrajn

Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ tad-densità tal-għadam f'pazjenti li jkollhom xi mard ta' ostejoporosi u li jinhtiegu kura kontinwa b'filgrastim għal iktar minn 6 xhur.

Effetti mhux mixtieqa rari tal-pulmun, b'mod partikulari pulmonite interstizjali, ġew rrapportati wara l-ghoti tal-fattur li jstimola l-kolonji ta' granulociti. Pazjenti b'każ reċenti ta' infiltrati pulmonari jew pulmonite jista' jkollhom riskju għola. Bidu ta' sinjali pulmonari bħal sogħla, deni u qtugħ ta' nifs flimkien ma' sinjali radjoloġiċi ta' infiltrati pulmonari u deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-pulmun jistgħu jkunu sinjali tal-bidu tas-sindromu tat-tbatija respiratorja fl-adulti (ARDS). F'ċirkostanzi bħal dawn filgrastim għandu jitwaqqaf u għandha tingħata l-kura addattata.

Sindromu ta' tnixxija tal-kapillari ġie irrappurtat wara amministrazzjoni ta' G-CSF u huwa kkaratterizzat minn pressjoni baxxa, ipoalbuminemija, edema u hemokoncentrazzjoni. Pazjenti li jiżviluppaw sintomi ta' sindromu ta' tnixxija tal-kapillari għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u jirċievu kura simptomatika standard, li jistgħu jinkludu htieġa għal kura intensiva (ara sezzjoni 4.8).

Prekawzjonijiet speċjali f'pazjenti bil-kanċer

Lewkoċitosi

Għadd taċ-ċelluli bojod ta' $100 \times 10^9/L$ jew aktar ġew osservati f'inqas minn 5% tal-pazjenti li nġataw filgrastim b'dozi akbar minn 0.3 MIU/kg/jum ($3 \mu g/kg/jum$). Ma ġie osservat l-eċċess ta' effetti mhux mixtieq attribwit direttament għal dan il-grad ta' lewkoċitosi. Madankollu, minhabba r-riskji potenzjali li hemm assoċjati ma' lewkoċitosi qawwija, l-għadd taċ-ċelluli bojod irid jiġi mkejje l f'intervalli regolari waqt il-kura b'filgrastim. Jekk l-għadd ta' lewkoċiti taqbeż $50 \times 10^9/L$ wara li jkun għadda in-nadir mistenni, il-kura b'filgrastim trid titwaqqaf minnufih. Madankollu, waqt il-perijodu tal-amministrazzjoni ta' filgrastim għall-mobilizzazzjoni ta' PBPC, kura b'filgrastim trid jitwaqqaf jew id-doża titniżżeż jekk l-għadd ta' lewkoċiti titla' għal $> 70 \times 10^9/L$.

Riskji assoċjati ma'dozi għola ta' kimoterapija

Il-kawtela speċjali trid tiġi eżerċitata f'kura ta' pazjenti li qed jirċievu dozi għola ta' kimoterapija għax rispons aħjar tat-tumur ma ġiex stabbilit u dozi aktar qawwija ta' sustanzi kimoterapewtiċi jistgħu jwasslu għal tossiċità żejda inkluż diturbi fil-qalb, fil-pulmun, fis-sistema nervuża u fil-ġilda (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tas-sustanza kimoterapewtika speċifika li tintuża).

Kura b'filgrastim wahdu ma tipprekludix l-iżvilupp ta' tromboċitopenja u anemija assoċjat ma' kimoterapija majelosoppressiva. Minhabba l-possibilita' li jirċievi doża għolja ta' kimoterapija (ez. id-doża shiħa ta' kimoterapija majelosoppressiva fl-iskeda preskritta), il-pazjent jista' jkollu riskju għola ta' tromboċitopenja u anemija. Huwa rakkomandat li jsir immonitorjar regolari tal-għadd tal-plejtlits u l-ematokrit. Il-kawtela speċjali trid tiġi eżerċitata meta sustanzi kimoterapewtiċi, magħrufin li jistgħu jwasslu għal tromboċitopenja qawwija, jiġu amministrati jew wahidhom inkella flimkien.

Intwera li l-użu ta' PBPC mobilizzati b'filgrastim inaqqas il-gravita' u t-tul ta' tromboċitopenja wara kimoterapija majelosoppressiva jew majeloablative.

Prekawzjonijiet speċjali oħrajn

Ma ġewx studji l-effetti ta' filgrastim f'pazjenti li għandhom tnaqqis sostanzjali ta' ċelluli proġenitriċi majelojdi. Filgrastim jahdem primarjament fuq il-prekursuri ta' newtrofili sabiex jeffettwa ż-żjeda fl-għadd ta' newtrofili. Għalhekk, f'pazjenti li għandhom livell baxx ta' prekursori, ir-rispons ta' newtrofili jista' jkun mnaqqas (bħal dawk li kellhom kura estensiva b'radjoterapija jew b'kimoterapija, jew dawk b'infiltrazzjoni tat-tumur fil-mudullun).

Kien hemm rapporti tal-graft kontra l-mard tal-ospitu (GvHD) u fatalitajiet f'pazjenti li kienu qed jirċievu G-CSF wara trapjant alloġeniku tal-mudullun (ara sezzjoni 5.1).

Żjieda fl-attività ematopojetika fil-mudullun f'rispons għal terapija ta' fattur tat-tkabbir giet assoċjata ma' sejbiet transitorja pożittivi fl-istampi tal-għadam. Dan għandu jiġi kkonsidrat meta ir-riżultati ta' l-istampi ta' l-għadam jiġu nterpretati.

Prekawzjonijiet speċjali f'pazjenti taht proċedura ta' mobilizzazzjoni ta' PBPC

Mobilizzazzjoni

M'hemmx studju *randomised* xieraq li jikkompara iż-żewġ metodi rakkomandati ta' mobilizzazzjoni (filgrastim wahdu jew flimkien ma' kimoterapija majelosoppressiva) fl-istess grupp ta' pazjenti. Minhabba varjazzjoni li hemm bejn pazjenti individwali u d-differenzi li hemm fl-analiżi ta' ċelluli CD34⁺ fil-laboratorju, il-paragun dirett bejn studji varji huwa diffiċli. Għaldaqstant, mhuwiex faċli li jiġi rakkomandat l-aħjar metodu. L-għażla tal-metodu ta' mobilizzazzjoni trid issir fuq bażi tal-oġġettivi ġenerali tal-kura li jridu jintlaħqu għal kull pazjent individwali.

Pazjenti li ġew esposti għal agenti ċitotossiċi

Jista' jkun li pazjenti li għaddew minn kura majelosoppressiva estensiva ma jkollhomx mobilizzazzjoni suffiċjenti ta' PBPC biex jaslu għall-għadd minimu rakkomandat (2.0×10^6 CD34⁺ ċelluli/kg) jew biex l-irkuprar tal-plejtlits jaċċelera bl-istess grad.

Xi agenti ċitotossiċi jesibixxu tossiċità partikolari lejn iċ-ċelluli proġenitriċi ematopojetici u jistgħu jkollhom effett avvers fuq il-mobilizzazzjoni taċ-ċelluli proġenitriċi. Agenti bħal melphalan, carmustine (BCNU) u carboplatin, meta jiġu amministrati għal perijodi twal qabel tentattivi ta' mobilizzazzjoni taċ-ċelluli proġenitriċi, jistgħu jirriżultaw f'numru inqas ta' ċelluli proġenitriċi. Madankollu, intwera' li l-amministrazzjoni ta' melphalan, carboplatin jew BCNU flimkien ma' filgrastim kien effettiv fil-mobilizzazzjoni taċ-ċelluli proġenitriċi. Meta jkun hemm il-hsieb ta' trapjant ta' PBPC, huwa rakkomandat li il-proċedura ta' mobilizzazzjoni issir kmieni fil-kors tal-kura tal-pazjent. Attenzjoni partikolari trid tingħata għan-numru ta' ċelluli proġenitriċi mobilizzati f'dawn il-pazjenti qabel ma tiġi amministrata kimoterapija ta' doża għolja. Jekk il-produzzjoni taċ-ċelluli proġenitriċi ma tkunx biżżejjed, kif imkejla bil-kriterji msemmija hawn fuq, għandha tiġi kkunsidrata kura alternattiva fejn l-għajjnuna taċ-ċelluli proġenitriċi ma tkunx meħtieġa.

Analiżi tal-produzzjoni taċ-ċelluli proġenitriċi

Meta jitkejjel l-għadd taċ-ċelluli proġenitriċi mobilizzati f'pazjenti taht kura b'filgrastim, attenzjoni partikolari trid tingħata għal metodu ta' kwantifikazzjoni. Ir-riżultati ġejjin minn *flow cytometric analysis* tal-għadd taċ-ċelluli CD34⁺ jistgħu jvarjaw skond il-metodu preċiż li jintuża u għaldaqstant rakkomandazzjonijiet ta' numri ibbażati fuq analiżi li saru f'laboratorji oħrajn għandhom ikunu interpretati bil-qies.

Studju tar-relazzjoni bejn in-numru ta' ċelluli CD34⁺ infużi mill-ġdid u r-rata ta' rkuprar tal-plejtlits wara kimoterapija b'doża għolja jindika relazzjoni statistikament kumpless iżda kontinwu.

Ir-rakkomandazzjoni ta' produzzjoni minima ta' 2.0×10^6 CD34⁺ ċelluli/kg hija bbażata fuq tagħrif ta' esperjenzi ppublikati li irriżultaw f'rikostituzzjoni ematoloġika adegwata. Produzzjoni ikbar minn

dan il-minimu hi marbuta ma' rata ta' rkuprar malajr, produzzjoni inqas ma' rata ta' rkuprar iktar bil-mod.

Prekawzjonijiet speċjali f'donaturi b'saħħithom taħt proċedura ta' mobilizzazzjoni ta' PBPC

Il-proċedura ta' mobilizzazzjoni ta' PBPC ma tirriżultax dirretament f'benefiċċju kliniku għal donaturi b'saħħithom u trid tiġi ikkunsidrata biss f'każ ta' trapjant alloġenejiku ta' PBPC.

Il-proċedura ta' mobilizzazzjoni ta' PBPC trid tiġi ikkunsidrata biss għal donaturi li jissodisfaw il-kriterji kliniċi u investigattivi kollha għad-donazzjoni ta' PBPC. Trid issir attenzjoni partikulari lejn il-parametri ematoloġiċi u infezzjonijiet.

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' filgrastim ma ġewx investigati f'donaturi b'saħħithom < 16-il sena jew > 60 sena.

Wara l-amministrazzjoni ta' filgrastim u proċedura ta' lewkaferenzi, ġiet osservata tromboċitopenja transitorja (plejtlits < $100 \times 10^9/L$) f'35% tas-suġġetti li ġew studjati. Fosthom, kien hemm żewġ każi fejn il-livell ta' plejtlits kien < $50 \times 10^9/L$ li kien attribwit għall-proċedura ta' lewkaferenzi.

Jekk ikun hemm bżonn ta' iktar minn proċedura waħda ta' lewkaferenzi, trid issir attenzjoni partikulari lejn donaturi li għandhom livell ta' plejtlits < $100 \times 10^9/L$ qabel il-lewkaferenzi; bħala regola ġenerali, aferezi m'għandiex issir jekk il-livell ta' plejtlits jkun < $75 \times 10^9/L$.

Lewkaferenzi m'għandiex issir f'donaturi waqt kura b'antikoagulant jew f'dawk li jafu li għandhom disturbi tal-emostazi.

Il-kura b'filgrastim trid titwaqqaf jew id-dożaġġ jitnaqqas jekk l-għadd ta' lewkoċiti jaqbez is- $70 \times 10^9/L$.

Donaturi li jirċievu kura b'G-CSF għal mobilizzazzjoni ta' PBPC jridu jkunu monitorjati sew sakemm il-parametri ematoloġiċi jerġhu lura għan-normal.

Bidliet ċitogeniċi transitorja ġew osservati f'donaturi b'saħħithom wara l-użu ta' G-CSF. Ir-rilevanza ta' dawn il-bidliet lejn l-iżvillup ta' tumur malinn ematoloġiku mhix magħrufa. Studju fit-tul dwar is-sigurta' f'donaturi b'saħħithom għadu għaddej. Ir-riskju li jwassal għal l-iżvillup ta' tumur malinn ma jistax ikun eskluż. Huwa rakkomandat li jinżammu rekords sistematiċi tad-donaturi taċ-ċelluli proġentriċi mill-inqas għal għaxar snin fiċ-centru fejn issir l-afereż ta' PBPC sabiex ikun assigurat l-monitoraġġ u s-sigurta' fit-tul.

Każijiet komuni iżda ġeneralment mingħajr sintomi ta' tkabbir tal-milza u każijiet rari hafna ta' milza mifqughha ġew irrappurtati f'donaturi b'saħħithom u f'pazjenti wara li nghataw G-CSF. Ftit każijiet ta' milza mifqughha kienu fatali. Għalhekk, id-daqs tal-milza għandu jiġi monitorjat b'attenzjoni (eż. b'eżaminazzjoni klinika, b'eżami ultrasoniku). Dijanjożi ta' milza mifqughha għandha tkun ikkunsidrata f'donaturi u/jew f'pazjenti b'uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq tax-xellug jew uġiġh fit-tarf tal-ispalla.

F'donaturi normali, avvenimenti avversi pulmonari (emoptisi, emorraġija pulmonari, infiltrazzjoni fil-pulmun, qtugħ ta' nifs u nuqqas ta' ossiġnu) kienu rappurtati b'mod rari hafna wara t-tqegħid fis-suq. F'każ ta' avvenimenti avversi pulmonari ssuspettati jew ikkonfermati, it-twaqqif tal-kura b'filgrastim għandu jiġi ikkunsidrat u għandha tingħata kura medika adattata.

Prekawzjonijiet speċjali f'reċipjenti ta' trapjant alloġenejiku ta' PBPC mobilizzati b'filgrastim

Tagħrif kurrenti jindika li r-rejazzjonijiet immunoloġiċi bejn il-graft alloġenejiku ta' PBPC u r-reċipjent jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju għola tal-marda akuta u kronika ta' GvHD meta kkomparat ma' trapjant tal-mudullun.

Prekawzzjonijiet speċjali f'pazjenti b'SCN

L-ghadd taċ-ċelluli tad-dem

L-ghadd tal-plejtlits irid ikun monitorjat mill-qrib, speċjalment waqt l-ewwel ġimghat ta' kura b'filgrastim. Trid tiġi kkunsidrata il-waqfien intermittenti ta' kura jew it-tnaqqis fid-doża ta' filgrastim f'pazjenti li jiżvillupaw tromboċitopenja, i.e. l-ghadd tal-plejtlits jkun konsistentement $< 100,000/\text{mm}^3$.

Bidliet oħrajn isehhu fiċ-ċelluli tad-dem, fosthom anemija u żidiet transitorja fiċ-ċelluli proġenitriċi fil-mudullun, fejn ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ mill-qrib tal-ghadd taċ-ċelluli.

Trasformazzjoni f'lewkimja jew sindromu majelodisplastiku

Il-kawtela speċjali trid tiġi eżerċitata f'djanjożi ta' newtropsenja qawwija u kronika biex din tiġi distinta minn disturbi ematopojetici oħra bħal anemija aplastika, sindromu majelodisplastiku u lewkimja majelojde. L-ghadd komplet tad-dem u differenzjali, l-ghadd tal-plejtlits, evalwazzjoni tal-morfologija tal-mudullun u assay kromogeniku jrid isir qabel il-bidu tal-kura.

Fi studji kliniċi, kien hemm frekwenza baxxa (madwar 3%) ta' sindromi majelodisplastici (MDS) jew lewkimja f'pazjenti b'SCN ikkurati b'filgrastim. Din l-osservazzjoni saret biss f'pazjenti li kellhom newtropsenja kongenitali. MDS u lewkimja huma kumplikazzjonijiet naturalment marbutin mal-marda u r-relazzjoni tagħhom ma' kura b'filgrastim mhijiex ċerta. *Subset* ta' madwar 12% tal-pazjenti li fil-bidu kellhom parametri ċitogenetiċi normali, sussegwentement instab li kellu abnormalitajiet, fosthom monosomy 7, f'analizi li ġew ripetuti perġodikament. Jekk pazjenti b'SCNjiżvillupaw parametri ċitogenetiċi abnormali, għandhom jintiżnu sewwa r-riskji jew il-benefiċċi li tissokta il-kura b'filgrastim; filgrastim irid jitwaqqaf f'każ ta' MDS jew lewkimja. Bħalissa mhuwiex ċert jekk il-kura fit-tul b'filgrastim f'pazjenti b'SCNjippredisponi dan il-grupp ta' pazjenti għal parametri ċitogenetiċi abnormali, MDS jew lewkimja. Huwa rrakkomandat li jsiru investigazzjonijiet morfologiċi u ċitogeniċi tal-mudullun fil-pazjenti b'intervalli regolari (madwar kull 12-il xahar).

Prekawzzjonijiet speċjali oħrajn

Kawżi oħra ta' newtropsenja transitorja bħal infezzjonijiet virali għandhom jiġu esklużi.

Żjieda fid-daqs tal-milza huwa effett dirett ta' kura b'filgrastim. Mill-pazjenti studjati, wiehded u tletin fil-mija (31%) ġew irrapportati li kellhom żjieda fid-daqs tal-milza li setgħet tinhass fizikament. Żjidiet fil-volum, imkejla permezz ta' evalwazzjoni radjografika, seħhu kmieni fil-bidu ta' kura b'filgrastim u mbagħad laħqu plateau. Kien hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża sabiex titnaqqas jew titwaqqaf il-progressjoni taż-żjieda fid-daqs tal-milza u fit-tlieta fil-mija tal-pazjenti kien hemm bżonn li il-milza titneħħa. Id-daqs tal-milza trid tkun mkejla regolarment. Eżaminazzjoni fizika tal-addome tkun biżżejjed biex jitkixxfu żjidiet abnormali fid-daqs tal-milza.

Ematurja/proteinurja seħħ f'numru żgħir ta' pazjenti. Għandu jsir analizi regolari tal-awrina biex dan jiġi monitorjat.

Is-sigurtà u l-effikaċja għandhom ma ġewx determinati s'issa fit-trabi tat-twelid u f'pazjenti b'newtropsenja awto-immunitarja.

Prekawzzjonijiet speċjali f'pazjenti b'infezzjoni tal-HIV

L-ghadd taċ-ċelluli tad-dem

L-Għadd Assolut ta' Newtrofili (ANC) għandu jiġi monitorjat b'attenzjoni, speċjalment waqt l-ewwel ftit ġimghat ta' kura b'filgrastim. Xi pazjenti jistgħu jirrispondu malajr hafna, u b'żieda konsiderevoli fl-ghadd ta' newtrofili, għad-doża inizjali ta' filgrastim. Huwa rrakkomandat illi l-ANC jiġi mkejjel kuljum għal l-ewwel jumejn sa tlett ijiem ta' amministrazzjoni b'filgrastim. Minn hemm il-quddiem, huwa rrakkomandat illi l-ANC jiġi mkejjel mill-inqas darbtejn fil-ġimgha għal l-ewwel ġimghatejn, u sussegwentement, darba kull ġimghatejnwaqt il-manteniment tal-kura. Waqt kura intermittenti b'doži ta' 30 MIU (300 µg)/jum ta' filgrastim, l-ANC tal-pazjent jista' jitbiddel b'mod notevoli maż-żmien.

Sabiex jiġi stabbilit il-punt l-aktar baxx jew in-nadir fil-livell tal-ANC f'pazjent, huwa rakkomandat illi l-kampjuni tad-demem meħudin biex jitkejjel l-ANC jittiehdu eżatt qabel id-doża skedata ta' filgrastim.

Riskju assoċjat ma' doži miżjuda ta' prodotti mediċinali majelosoppressivi

Kura b'filgrastim waħdu ma' jipprekludix l-iżvilupp ta' tromboċitopenja u anemija assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali majelosoppressivi. B'Rizultat li hemm potenzjal li jirċievi doži akbar u iktar spiss ta' dawn il-prodotti waqt kura b'filgrastim, jista' jkun hemm riskju għola li l-pazjent jiżviluppa tromboċitopenja u anemija. Huwa rakkomandat li l-għadd taċ-ċelluli tad-demem jiġi monitorjat regolament (ara hawn fuq).

Majelosuppressjoni minhabba infezzjonijiet u mard malinn

Newtropsenja tista' tkun kawżata minn infezzjonijiet opportunistiċi li jinfiltraw il-mudullun bħal m'hu l-kumpless relatat ma' *Mycobacterium avium* jew mard malinn bħal limfoma. F'pazjenti fejn hemm konferma ta' infezzjonijiet li jinfiltraw il-mudullun jew mard malinn, wiehed għandu jikkunsidra li tinghata kura addattata għal din il-kundizzjoni flimkien mal-amministrazzjoni ta' filgrastim għal kura ta' newtropsenja. L-effetti ta' filgrastim fuq in-newtropsenja assoċjat ma' infezzjonijiet li jinfiltraw il-mudullun jew mard malinn għadhom ma' ġewx stabbiliti.

Prekawzjonijiet speċjali f'pazjenti bil-marda taċ-ċelluli Sickle

Każijiet ta' kriżi tal-marda taċ-ċelluli *Sickle*, ftit minnhom fatali, ġew irrapurtati meta filgrastim intuża f'pazjenti bil-marda taċ-ċelluli *Sickle*. Tobba jridu jkun kawni hafna, meta jikkunsidraw l-użu ta' filgrastim f'pazjenti bil-marda taċ-ċelluli *Sickle* u dan biss wara li jitqiesu sewwa r-riskji potenzjali u l-benefiċċji.

Eċċipjenti:

Biograstim fih sorbitol. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull siringa mimlija għal-lest, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' filgrastim, meta jinghata fl-istess ġurnata ma' kimoterapija majelosoppressiva ċitotossika, ma' ġewx determinati definitivament s'issa. Minhabba s-sensittività potenzjali għall-kimoterapija majelosoppressiva ċitotossika taċ-ċelluli majelojdi li qed jiddividu malajr, filgrastim m'għandux jinghata bejn l-24 siegħa qabel u l-24 siegħa wara li tinghata l-kimoterapija. Evidenza preliminari, li ġej minn studju f'numru żgħir ta' pazjenti li ngħataw filgrastim flimkien ma' 5-Fluorouracil, juri li tista' tiżdied is-severità ta' newtropsenja.

L-interazzjonijiet possibbli ma' fatturi ta' tkabbir ematopojetici u ċitokini għadhom ma' ġewx investigati speċifikament fi studji kliniċi.

Peress li lithium jippromwovi il-helsien ta' newtrofili, huwa mistenni li jgħib żjieda fl-effett ta' filgrastim. Għalkemm din l-interazzjoni ma' gietx speċifikament investigata, m'hemm l-ebda evidenza li interazzjoni bħal din tista' tkun ta' ħsara.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' filgrastim f'nisa tqal. Hemm rapporti fil-letteratura fejn intwera li filgrastim jgħaddi mill-plaċenta fin-nisa tqal. Studji f'annimali urew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Filgrastim m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx il-bżonn ċar.

Treddigh

Mhux maghruf jekk filgrastim jigix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. It-tnehhija ta' filgrastim fil-halib ma gietx studjata fuq l-annimali. Ghandha tittiehed deċizjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'filgrastim, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh ghat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Filgrastim m'ghandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjent qed iħoss l-gheja, il-kawtela hija mehtieġa fis-sewqan ta' karożza jew fit-thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi studji kliniċi, 541 pazjent b'kanċer u 188 volontiera f'saħħithom ġew esposti għal Biograstim. Il-profil ta' sigurtà ta' Biograstim li ġie osservat f'dawn l-istudji kliniċi kien konsistenti ma dak tal-prodott ta' referenza li ntuża f'dawn l-istudji.

Sindromu ta' tnixxija tal-kapillari, li tista' tkun ta' periklu għall-hajja jekk it-trattament huwa tardjat, ġie irrapportat b'mod mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$) f'pazjenti b'kanċer waqt il-kimoterapija u f'donaturi normali li kien qed ikollhom mobilizzazzjoni taċ-ċelluli progenituri tad-demmm periferali wara l-ghoti ta' G-CSFs; ara sezzjoni 4.4 u subsezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" tat-taqsima 4.8.

L-effetti mhux mixtieqa li ġejjin u l-frekwenza tagħhom ġew osservati waqt kura b'filgrastim u huma bbażati fuq informazzjoni ppublikata.

Il-frekwenzi tal-effetti mhux mixtieqa huma definiti fuq bażi ta' frekwenza kif ġej:

Komuni hafna: $\geq 1/10$

Komuni: $\geq 1/100$ sa $< 1/100$

Mhux komuni: $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$

Rari: $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$

Rari hafna: $< 1/10,000$

Mhux maghruf: ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom; l-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel.

F'pazjenti b'kanċer

Fi provi kliniċi, l-effetti mhux mixtieqa l-aktar frekwenti relatati mal-użu ta' filgrastim fid-dożi rakkomandati kienu uġigh fl-ghadam hafif għal moderat, li sehh f'10%, u uġigh fl-ghadam qawwi fi 3% tal-pazjenti. L-uġigh fl-ghadam huwa ġeneralment ikkontrollat b'mediċini komuni kontra l-uġigh. Effetti mhux mixtieqa inqas frekwenti jinkludu disturbi fis-sistema urinarka, bl-effett predominanti jkun diżurja hafif għal moderat.

Fi studji kliniċi randomised ikkontrollati bil-placebo, filgrastim ma wassalx għal żjieda fl-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa assoċjati ma' kimoterapija ċitotossika. Effetti mhux mixtieqa li ġew irrapporti bl-istess frekwenza f'pazjenti kkurati b'filgrastim/kimoterapija u b'placebo/kimoterapija jinkludu tqalligh u rimettar, alopeċja, dijarreja, gheja, anoressija, mukozite, uġigh ta' ras, sogħla, raxx fil-ġilda, uġigh fis-sider, debbulizza, uġigh fil-grieżem, stitikezza u uġigh ġenerali.

Żjidiet hfief għal moderati, li reġghu lura għan-normal, u li kienu dipendenti fuq id-doża, f'lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase, serum uric acid u gamma-glutamyltransferase (GGT),

sehhu f'madwar 50%, 35%, 25%, u 10% tal-pazjenti rispettivament, bl-użu ta' filgrastim bid-dozi rakkomandati.

Xi kultant giet irrappurtata tbaxxija transitorja fil-pressure tad-dem, li ma kelliex bżonn ta' kura medika.

Kien hemm rapporti ta' GvHD u fatalitajiet f'pazjenti li kienu qed jirċievu G-CSF wara trapjant alloġeniku tal-mudullun (ara sezzjoni 5.1).

Disturbi vaskolari, fosthom mard veno-okklussiv u disturbi fil-volum tal-fluwidi, ġew irrappurtati xi kultant f'pazjenti waqt kimoterapija b'doża għolja segwit bit-trapjant awtologu tal-mudullun. Ir-relazzjoni kawżali ma kura b'filgrastim ma gietx stabbilita.

Każijiet rari ħafna ta' infjammazzjoni vaskulari fil-ġilda ġew osservati f'pazjenti li nġhataw filgrastim. Il-mekkanizmu ta' l-infjammazzjoni vaskulari f'pazjenti li qed jirċievu filgrastim mhux magħruf.

Ġew irrappurtati xi każijiet tas-sindromu Sweet (dermatozi akuta u bid-deni). Madankollu, peress li perċentaġġ għoli ta' dawn il-pazjenti kienu qeghdin isofru minn lewkimja, kundizzjoni magħrufa li tkun assoċjata mas-sindromu Sweet, relazzjoni kawżali ma' filgrastim għada ma gietx stabbilita.

Aggravament ta' artrite reumatika kien osservat f'każijiet individwali.

Pseudogotta giet irrappurtata f'pazjenti b'kanċer li kien kkurati b'filgrastim.

Effetti mhux mixtieqa rari tal-pulmun, fosthom pulmonite interstizjali, edema pulmonari, ġew irrappurtati fejn ftit minnhom irriżultaw f'inkapaċità respiratorja jew sindromu tat-tbatija respiratorja fl-adulti (ARDS), li setgħu jkunu fatali (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet Allergiċi: Reazzjonijiet ta' allergija, inklużi anafilassi, raxx tal-ġilda, urtikarja, anġioedema, qtuġh ta' nifs u pressure baxxa, li sehhew mal-bidu jew wara l-kura, ġew irrappurtati f'pazjenti li qed jirċievu l-filgrastim. B'kollox, ir-rapporti kienu iktar spissi wara l-amministrazzjoni għol-vina. Fi ftit każi, is-sintomi reġġu sehhew hekk kif reġġet bdiet tinghata l-kura, li b'hekk tissuggerixxi relazzjoni kawżali. Filgrastim għandu jitwaqqaf permanenti f'pazjenti li jkollhom reazzjoni allergika serja.

Każijiet iżolati ta' kriżi tal-marda taċ-ċelluli *Sickle* ġew rapportati f'pazjenti bil-marda taċ-ċelluli *Sickle* (ara sezzjoni 4.4).

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Komuni ħafna	Żjieda fl-alkaline phosphatase, żjieda fil-LDH, żjieda fil-uric acid
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Komuni	Ugħigh ta' ras
<i>Disturbi vaskulari</i>	Rari	Disturb vaskulari
	Mhux komuni	Sindromu ta' tnixxija tal-kapillari*
<i>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</i>	Komuni	Soghla, ugħigh fil-grieżem
	Rari ħafna	Infiltrati pulmonari
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Komuni ħafna	Tqalligh/rimettar
	Komuni	Stitikezza, anoressija, dijarreja, mukożite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Komuni ħafna	Żjieda fil-GGT
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta'</i>	Komuni	Alopeċja, raxx fil-ġilda

<i>taħt il-ġilda</i>	Rari hafna	Is-Sindrome ta' Sweet, vaskulite tal-ġilda
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni hafna	Ugħigh fis-sider, ugħigh muskuloskelettriku
	Rari hafna	Aggravament ta' artrite rewmatojide
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	Rari hafna	Abnormalitajiet fis-sistema urinarja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Komuni	Għeja, debbulizza
	Mhux komuni	Ugħigh ġenerali
	Rari hafna	Reazzjoni allergiku
*Ara subsezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" tat-taqsima 4.8		

F'donaturi b'saħħithom taħt proċedura ta' mobilizzazzjoni ta' PBPC

L-iktar effett mhux mixtieq li ġie rrapportat kien ugħigh muskolu-skeltrali hafif għal moderat li kien reversibbli. Lewkoċitosi ($WBC > 50 \times 10^9/L$) ġie osservat f'41% tad-donaturi waqt li tromboċitopenja reversibbli ($platelets < 100 \times 10^9/L$) ġiet osservata f'35% tad-donaturi wara amministrazzjoni ta' filgrastim u lewkaferesi.

Żjiediet ħfief, li reggħu lura għan-normal, fl-alkaline phosphatase, LDH, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase) u uric acid kienu rrapportati f'donaturi b'saħħithom li rċievu filgrastim; dawn ma kellhomx effetti kliniċi assoċjati magħhom.

Aggravament tas-sintomi tal-artrite kien osservat f'każijiet rari hafna.

Sintomi li jissuggerixxu reazzjonijiet allergiċi qawwija ġew rrapportati f'każijiet rari hafna.

Ugħigh ta' ras, mahsub li ġej minhabba l-filgrastim, ġie rrapportat f'studji fuq donaturi ta' PBPC.

Każijiet komuni iżda ġeneralment mingħajr sintomi ta' tkabbir tal-milza u każijiet rari hafna ta' milza mifqughha ġew irrapportati f'donaturi b'saħħithom u f'pazjenti wara li ngħataw G-CSF. (ara sezzjoni 4.4).

F'donaturi normali, avvenimenti avversi pulmonari (emoptisi, emorragija pulmonari, infiltrazzjoni fil-pulmun, qtugħ ta' nifs u nuqqas ta' ossiġnu) kienu rrapportati wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Komuni hafna	Lewkoċitosi, tromboċitopenja
	Mhux komuni	Disturbi fil-milza
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Komuni	Żjieda fl-alkaline phosphatase, żjieda fil-LDH
	Mhux komuni	Żjieda fl-SGOT, iperurikemija
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras
<i>Disturbi vaskulari</i>	Mhux komuni	Sindromu ta' tnixxija tal-kapillari*
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni hafna	Ugħigh muskolu-skeltrali
	Mhux komuni	Aggravament tal-artrite rewmatika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Mhux komuni	Reazzjoni allergiku qawwija
*Ara subsezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" tat-taqsima 4.8		

F'pazjenti b'SCN

Kien hemm rapporti ta' effetti mhux mixtieqa relatati ma' kura ta' filgrastim f'pazjenti b'SCNu, għal xi whud, il-frekwenza tagħhom kellha tendenza li tonqos maż-żmien.

L-effetti mhux mixtieqa l-aktar frekwenti kkawżati minn filgrastim kienu uġigh fl-ghadam, u uġigh muskolu-skeltrali ġenerali.

Effetti mhux mixtieqa oħrajn osservati jinkludu tkabbir tal-milza li, fil-minoranza tal-każi, jista' jkun progressiv, u tromboċitopenja. Uġigh ta' ras u dijarreja ġew irrapportati ftit wara il-bidu ta' kura b'filgrastim, tipikament f'inqas minn 10% tal-pazjenti. Anemija and epistassi wkoll ġew irrapportati.

Ġew osservati żjiediet, li jergħu lura għan-normal, u mingħajr effetti kliniċi assoċjati, fil-uric acid, lactic dehydrogenase u alkaline phosphatase. Tnaqqis moderat li jerga lura għan-normal fil-livell *non-fasting* ta' glucose fid-demm ukoll ġie osservat.

Effetti mhux mixtieqa possibilmment relatati ma' kura ta' filgrastim, u li tipikament seħħu f'inqas minn 2% tal-pazjenti b'newtopenja qawwija u kronika, kienu rejazzjonijiet fis-sit ta' injezzjoni, uġigh ta' ras, epatomegalija, arthralgia, alopeċja, ostejoporosi u raxx.

Meta ntuża fit-tul, infjammazzjoni vaskulari fil-ġilda giet irrapportata fit-2% tal-pazjenti b'newtopenja qawwija u kronika. Każijiet ta' protejnurja/ematurja kienu rari hafna.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>	Komuni hafna	Anemija, żjieda fid-daqs tal-milza
	Komuni	Tromboċitopenja
	Mhux komuni	Disturbi fil-milza
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Komuni hafna	Tnaqqis fil-glucose, żjieda fl-alkaline phosphatase, żjieda fil-LDH, iperurikemija
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Komuni	Uġigh ta' ras
<i>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</i>	Komuni hafna	Epistassi
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Komuni	Dijarreja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Komuni	Epatomegalija
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Komuni	Alopeċja, infjammazzjoni vaskulari fil-ġilda, injezzjoni site uġigh fis-sit ta' injezzjoni, raxx
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni hafna	Uġigh muskolu-skeltrali
	Komuni	Ostejoporosi
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	Mhux komuni	Ematurja, protejnurja

F'pazjenti b'HIV

F'studji kliniċi, l-uniċi effetti mhux mixtieqa li kontinwament kienu meqjusa li huma relatati mal-amministrazzjoni ta' filgrastim kienu l-uġigh muskolu-skelettrali, l-uġigh l-aktar hafif għal moderat fl-ghadam, u majalġja. L-inċidenza ta' dawn il-każi kienet komparabbli ma dik irrapportata f'pazjenti b'kanċer.

Żjieda fid-daqs tal-milza relatat ma' kura b'filgrastim giet irrapportata f'< 3% tal-pazjenti. Fil-każi kollha, din iż-żjieda nhasset hafifa jew moderata taht eżaminazzjoni fizika u kellha konsegwenza beninni; l-ebda pazjent ġie djanjostikat b'ipersplenismu u fl-ebda pazjent ma tneħħiet il-milza. Peress

li żjeda fid-daqs tal-milza hi komuni f'pazjenti b'infezzjoni ta' HIV u tinstab b'diversi gradi fil-maġġoranza ta' pazjenti b'AIDS, ir-relazzjoni ma' terapija ta' filgrastim mhijiex ċara.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Effett mhux mixtieq
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Komuni	Disturbi fil-milza
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni ħafna	Ugħigh muskolu-skeltrali

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi maġġula

Każijiet ta' sindromu ta' tnixxija tal-kapillari kienu rrapportati fil-iffissar ta' wara it-tqejjid fis-suq ma l-użu ta' G-CSF. Dawn ġeneralment sehhew f'pazjenti b'mard malinn avvanzati, sepsis, jiehdu mediċini multipli tal-kimoterapija jew għaddejnin minn aferesi (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat.

Il-waqfien mill-kura ta' filgrastim is-soltu jgħib tnaqqis ta' 50% tan-newtrofili fid-demem fiż-żmien ġurnata jew tnejn, b'ritorn għall-livelli normali fiż-żmien 1 sa 7 ijiem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, fatturi li jstimolaw il-kolonji ta' granulociti, Kodiċi ATC: L03AA02

Biograstim hu prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Il-G-CSF uman huwa glikoproteina li tirregola l-produzzjoni u l-helsien ta' newtrofili mill-mudullun. Biograstim, li fih r-metHuG-CSF (filgrastim), jikkawża żjeda sinifikanti fl-għadd ta' newtrofili fid-demem periferali fi żmien 24 siegħa, b'żjedit minuri fil-monoċiti. F'xi każi ta' SCN, filgrastim jista' jikkawża wkoll żjeda żgħira mill-baseline fil-livelli ta' eżinofili u bażofili fid-demem; xi wħud minn dawn il-pazjenti jistgħu jipprezentaw b'eżinofilja jew bażofilja qabel il-bidu ta' kura. Meta filgrastim jingħata fid-dozi rakkomandati, żjedit fl-għadd ta' newtrofili huma dipendenti fuq id-doża. In-newtrofili li jiġu prodotti b'rispons għal kura b'filgrastim juru funzjonalita' normali jew miżjuda, kif intwera b'analizi li saru fuq il-funzjoni kimotattika u fagoċitika. Wara il-waqfien mill-kura ta' filgrastim, l-għadd ta' newtrofili fid-demem jonqos b'50% fiż-żmien ġurnata 1 jew 2, b'ritorn għall-livelli normali fiż-żmien 1 sa 7 ijiem.

L-użu ta' filgrastim f'pazjenti waqt kimoterapija ċitotossika jwassal għal tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza, fis-severita' u fid-dewmien ta' newtropsenja u newtropsenja bid-deni. Kura b'filgrastim iwassal għal tnaqqis sinifikament fid-dewmien ta' newtropsenja bid-deni, l-użu ta' antibijotiċi u dħul fl-isptar wara induzzjoni ta' kimoterapija għal lewkimja majeloġenika akuta jew kura majeloablative

segwit bit-trapjant tal-mudullun. L-inċidenza ta' deni u n-numru ta' infezzjonijiet registrati ma tnaqqas fl-ebda ċirkostanza. Ma kienx hemm tnaqqis fid-dewmien ta' deni f'pazjenti waqt li kienu qed jingħataw kura majeloablata segwit bit-trapjant tal-mudullun.

L-użu ta' filgrastim, wahdu jew wara kimoterapija, jimmobilizza ċelluli proġenitriċi ematopojetici għal god-demmm periferiku. Dawn iċ-ċelluli awtologi jistgħu jingħabbru u jerġgħu jiġu infużi wara terapija ċitotossika ta' doża għolja, flok jew flimkien ma' trapjant tal-mudullun. Infużjoni biċ-ċelluli proġenitriċi tad-demmm iħaffef ir-ritorn ematopojetiku għan-normalità u b'hekk jitnaqqas ir-riskju ta' episodji emorraġiċi u l-bżonn ta' trasfużjonijiet tal-plejtlets.

Reċipjenti ta' ċelluli proġenitriċi tad-demmm periferali alloġeniku, li ġew mobilizzati b'filgrastim, damu sinifikament inqas biex jirkupraw ematoloġikament, b'konsegwenza li l-hin mehud għal irkupru tal-plejtlets mingħajr appoġġ kien sinifikament anqas, meta kkomparat ma' trapjant tal-mudullun alloġeniku.

Studju retrospettiv Ewropew li evalwa l-użu ta' G-CSF wara trapjant alloġeniku tal-mudullun f'pazjenti b'lewkimji akuti, issuggerixxa zieda fir-riskju ta' GvHD, mortalità marbuta mal-kura (TRM) u l-mortalità meta nġhata G-CSF. Fi studju internazzjonali retrospettiv separat f'pazjenti b'lewkimji majeloġeni akuti u kroniċi, ma ġie osservat l-ebda effett fuq ir-riskju ta' GvHD, TRM u l-mortalità. Meta-analizi ta' studji fuq trapjanti alloġeneiċi, li tinkludi r-riżultati ta' disa' provi prospettivi li fihom il-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali, 8 studji retrospettivi u każ 1 ta' studju kkontrollat mill-każ, ma sabet l-ebda effett fuq ir-riskji ta' GvHD akuta, GvHD kronika jew mortalità relatata mal-kura bikrija.

Riskju relattiv (95% CI) ta' GvHD u TRM wara l-kura b'G-CSF wara trapjant tal-mudullun					
<i>Pubblikazzjoni</i>	<i>Perjodu tal-istudju</i>	<i>N</i>	<i>GvHD akuta ta' grad II - IV</i>	<i>GvHD kronika</i>	<i>TRM</i>
Meta-analizi (2003)	1986-2001 ^a	1,198	1.08 (0.87, 1.33)	1.02 (0.82, 1.26)	0.70 (0.38, 1.31)
Studju retrospettiv Ewropew (2004)	1992-2002 ^b	1,789	1.33 (1.08, 1.64)	1.29 (1.02, 1.61)	1.73 (1.30, 2.32)
Studju retrospettiv internazzjonali (2006)	1995-2000 ^b	2,110	1.11 (0.86, 1.42)	1.10 (0.86, 1.39)	1.26 (0.95, 1.67)
^a L-analizi tinkludi studji li jinvolvu trapjant tal-mudullun matul dan il-perjodu; xi studji użaw GM-CSF (fattur li jstimula kolonji ta' granulociti-makrofaġi)					
^b L-analizi tinkludi pazjenti li kienu qed jirċievu trapjant tal-mudullun matul dan il-perjodu					

Qabel trapjant alloġenejiku ta' ċelluli proġenitriċi tad-demmm periferali, l-użu ta' filgrastim għall-mobilizzazzjoni ta' ċelluli proġenitriċi tad-demmm periferali f'donaturi normali jippermetti li jingħabru 4×10^6 CD34⁺ ċelluli għal kull kg ta' piż tal-ġisem tar-riċevitur, fil-maġġoranza ta' donaturi, wara żewġ proċeduri ta' lewkaferezi. Donaturi normali jingħataw doża ta' 10 µg/kg/jum, amministrata taht il-ġilda għal 4 sa 5 ijiem konsekuttivi.

L-użu ta' filgrastim f'pazjenti, tfal u adulti, b'SCN (newtopenja qawwiya, kongenitali, ċiklika, u idjopatika) iwassal għal żjieda sostenibbli fl-ghadd assolut ta' newtrofili fid-demmm periferali u tnaqqis fin-numru ta' infezzjonijiet u ġrajiet relatati.

L'użu ta' filgrastim f'pazjenti b'infezzjoni ta' HIV iżomm l-ghadd ta' newtrofili normali sabiex jippermetti id-dożagġ skedat tat-terapija antivirali u/jew medicina majelosoppressiva oħra. M'hemmx evidenza li pazjenti b'infezzjoni ta' HIV ikkurati b'filgrastim ikollhom zieda fir-replikazzjoni ta' HIV.

Bhal fil-każ ta' fatturi ta' tkabbir ematopojetici oħra, G-CSF wera proprjetajiet stimolanti *in vitro* fuq ċelluli endoteljali umani.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Biograstim ġew stmati fi studji ta' fażi III, *randomised* u kontrollati bi placebo, f'pazjenti b'kanċer tas-sider, kanċer tal-pulmun u Non-Hodgkin-Limfoma. Ma kienx hemm differenzi rilevanti bejn Biograstim u l-prodott ta' referenza fir-rigward ta' dewmien ta' newtropenja qawwija u l-inċidenza ta' newtropenja bid-deni.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Studji *randomised, single-blind*, b'doża waħda u *crossover* li saru fuq 196 voluntiera b'saħħithom urew li l-profil farmakokinetiku ta' Biograstim kien komparabbli ma' dak tal-prodott ta' referenza kemm wara amministrazzjoni taħt il-ġilda kif ukoll ġol-vina.

Intwera li l-eliminazzjoni ta' filgrastim isegwi proċess farmakokinetiku tal-ewwel ordni kemm wara amministrazzjoni taħt il-ġilda kif ukoll ġol-vina. Il-*half-life* ta' eliminazzjoni ta' filgrastim hija ta' madwar 3.5 siegħa, b'rata ta' tneħħija ta' madwar 0.6 mL/min/kg. Waqt infużjoni kontinwa b'filgrastim fuq medda ta' 28 ġurnata, f'pazjenti li kienu qedin jirkupraw minn trapjant awtologu tal-mudullun, ma kienx hemm xi evidenza ta' akkumulazzjoni u l-*half-lives* ta' eliminazzjoni kienu komparabbli. Hemm correlazzjoni posittiva u linejari bejn id-doża u l-konċentrazzjoni ta' filgrastim fis-serum, kemm meta jiġi amministrat ġol-vina kif ukoll taħt il-ġilda. Wara l-amministrazzjoni taħt il-ġilda tad-doża rakkomandata, il-konċentrazzjoni fis-serum nżammet il-fuq minn 10 ng/mL għal 8 sa 16-il siegħa. Il-volum ta' distribuzzjoni fid-demm hu madwar 150 mL/kg.

F'pazjenti b'kanċer, il-profil farmakokinetiku ta' Biograstim u dak tal-prodott ta' referenza kienu komparabbli wara amministrazzjoni taħt il-ġilda ta' doża waħda jew doži ripetuti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni u tolleranza lokali, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku miġbur minn studji konvenzjonali fuq l-effett tossiku minn doži riptetuti, ikkonferma l-effetti farmakoloġiċi mistennija, fosthom żjidiet fl-għadd ta' lewkoċiti, iperplasija majelojde fil-mudullun, ematopojesi ekstrapulmonari u tkabbir tal-milza.

Ma kienx hemm l-ebda effett fuq il-fertilità fil-firien maskili u femminili jew fuq il-frieħ ta' firien tqal. Minn studji li saru fuq firien u fniek, m'hemmx evidenza li turi li filgrastim għandu xi effett teratoġeniku. Żjieda fl-inċidenza ta' telfien tal-embriju ġiet osservata fil-fniek, iżda ma dehrux malformazzjonijiet.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid, glacial
Sodium hydroxide
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Biograstim m'għandux jiġi dilwit ma' soluzzjoni ta' sodium chloride.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

Filgrastim dilwit jista' jiġi adsorbit fuq il-ħġieġ jew hwejjeg tal-plastik hlief meta jiġi dilwit kif inhu msemmi f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

Wara d-dilwit: Is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita wriet stabbilita' kimika u fizika waqt l-użu għal 24 siegħa f'temperatura bejn 2°C u 8°C. Mill-lat tas-sigurtà mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-konsumatur huwa responsabbli għaż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna qabel ma' jintuża, u dawn s-soltu ma jridux ikunu iktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C – 8°C, sakemm id-dilwit ma jkunx seħħ taht kundizzjonijiet kontrollati, aseptiċi u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C)

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Siringa mimlija għal-lest magħmula minn ħġieġ ta' Tip I b'labbra tal-azzar li ma jissaddadx mwahhla permanentement bi jew mingħajr protezzjoni għas-sigurtà tal-labru biex jiġu evitati korrimenti minhabba tingiż bil-labru u biex ma terġax tintuża.

Pakketti ta' 1, 5 jew 10 siringi mimlijin għal-lest b'0.8 mL ta' soluzzjoni jew pakkett multiplu li fih 10 (2 pakketti ta' 5) siringi mimlijin għal-lest b'0.8 mL ta' soluzzjoni.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Jekk ikun hemm il-ħtieġa, Biograstim jista' jiġi dilwit f'soluzzjoni għal infużjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%).

Huwa rakkomandat li fl-ebda hin id-dilwit ma jwassal għal konċentrazzjoni finali inqas minn 0.2 MIU (2 µg)/mL.

Qabel ma tingħata, is-soluzzjoni trid tiġi spezzjonata viżwalment. Għandhom jsiru injezzjonijiet biss b'soluzzjoni li tkun ċara u mingħajr frak.

Fejn pazjenti jirċievu soluzzjoni ta' filgrastim dilwit sa konċentrazzjoni inqas minn 15 MIU (15 µg)/mL, għandha tiġi miżjuda bl-albumina umana (HSA) sabiex il-konċentrazzjoni finali tkun 2 mg/mL.

Eżempju: Meta l-volum finali tal-injezzjoni huwa 20 mL, id-dożi kollha ta' filgrastim li fihom inqas minn 30 MIU (300 µg) iridu jingħataw b'0.2 mL soluzzjoni ta' 200 mg/mL (20%) albumina umana miżjuda.

Meta jiġi dilwit go soluzzjoni għal infużjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%), Biograstim huwa kompatibbli mal-ħġieġ u varji tipi ta' plastik, fosthom il-PVC, polyolefin (co-polymer ta' polypropylene u polyethylene) u polypropylene.

Biograstim ma fih l-ebda preservattiv. Minhabba r-riskju potenzjali ta' kontaminazzjoni b'mikrobi, is-siringi ta' Biograstim iridu jintużaw darba biss.

L-esposizzjoni bi żball għal temperatura ta' friża ma jeffettwax hażin l-istabilità ta' Biograstim.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Settembru 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Lulju 2013.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDICINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Il-Litwanja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETAR

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**PAKKETT TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Biograstim 30 MIU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Filgrastim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 30 miljun international units [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastim f'0.5 mL (60 MIU/mL, 600 mikrogrammi/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium hydroxide, glacial acetic acid, sorbitol, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

1 siringa mimlija għal-lest b'0.5 mL

5 siringi mimlija għal-lest b'0.5 mL

5 siringi mimlija għal-lest bi protezzjoni għas-sigurtà tal-labra b'0.5 mL

10 siringi mimlija għal-lest b'0.5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taht il-ġilda u għal ġol-vini.

Jintuża darba biss.

Jekk jogħġbok, uża kif ġej:

Kaxxa għad-doża preskritta

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara li jiġi dilwit użah fiz-żmien 24 siegħa.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/450/001 1 siringa mimlija għal-lest
EU/1/08/450/002 5 siringi mimlija għal-lest
EU/1/08/450/004 10 siringi mimlija għal-lest
EU/1/08/450/009 5 siringi mimlija għal-lest bi protezzjoni għas-sigurtà tal-labra

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Biograstim 30 MIU/0.5 mL

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**PAKKETT TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Biograstim 48 MIU/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Filgrastim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 48 miljun international units [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastim f'0.8 mL (60 MIU/mL, 600 mikrogrammi/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium hydroxide, glacial acetic acid, sorbitol, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni. Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

1 siringa mimlija għal-lest b'0.8 mL

5 siringi mimlija għal-lest b'0.8 mL

5 siringi mimlija għal-lest bi protezzjoni għas-sigurtà tal-labra b'0.8 mL

10 siringi mimlija għal-lest b'0.8 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu għal taht il-ġilda u għal ġol-vini.

Jintuża darba biss.

Jekk jogħġbok, uża kif ġej:

Kaxxa għad-doża preskritta

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara li jiġi dilwit użah fiż żmien 24 siegħa.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/450/005 1 siringa mimlija għal-lest
EU/1/08/450/006 5 siringi mimlija għal-lest
EU/1/08/450/008 10 siringi mimlija għal-lest
EU/1/08/450/010 5 siringi mimlija għal-lest bi protezzjoni għas-sigurtà tal-labra

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Biograstim 48 MIU/0.8 mL

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

It-tikketta ta' fuq il-kisja ta' barra fuq pakketti multipli b'kaxxa ċelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biograstim 30 MIU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Filgrastim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 30 miljun international units [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastim f'0.5 mL (60 MIU/mL, 600 mikrogrammi/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium hydroxide, glacial acetic acid, sorbitol, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Pakkett multiplu: 10 (2 pakketti ta' 5) siringi mimlija għal-lest b'0.5 mL.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taħt il-ġilda u għal goġ-vini.

Jintuża darba biss.

Jekk jogħġbok, uża kif ġej:

Kaxxa għad-doża preskritta

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara li jiġi dilwit użah fiż żmien 24 siegħa.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/450/003 2 x 5 siringi mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

It-tikketta ta' fuq il-kisja ta' barra fuq pakketti multipli b'kaxxa ċelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biograstim 48 MIU/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Filgrastim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 48 miljun international units [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastim f'0.8 mL (60 MIU/mL, 600 mikrogrammi/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium hydroxide, glacial acetic acid, sorbitol, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Pakkett multiplu: 10 (2 pakketti ta' 5) siringi mimlija għal-lest b'0.8 mL.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taht il-ġilda u għal gol-vini.

Jintuża darba biss.

Jekk jogħġbok, uża kif ġej:

Kaxxa għad-doża preskritta

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara li jiġi dilwit użah fiż żmien 24 siegħa.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/450/007 2 x 5 siringi mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TAN-NOFS

Pakkett multiplu – Minghajr kaxxa ċelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biograstim 30 MIU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Filgrastim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 30 miljun international units [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastim f'0.5 mL (60 MIU/mL, 600 mikrogrammi/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium hydroxide, glacial acetic acid, sorbitol, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

5 siringi mimlijin għal-lest. b'0.5 mL Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatment

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taht il-ġilda u għal gol-vini.

Jintuża darba biss.

Jekk jogħġbok, uża kif ġej:

Kaxxa għad-doża preskritta

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li jiġi dilwit użah fiż-żmien 24 siegħa.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/450/003 2 x 5 siringi mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Biograstim 30 MIU/0.5 mL

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TAN-NOFS

Pakkett multiplu – Minghajr kaxxa ċelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Biograstim 48 MIU/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Filgrastim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 48 miljun international units [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastim f'0.8 mL (60 MIU/mL, 600 mikrogrammi/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium hydroxide, glacial acetic acid, sorbitol, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

5 siringi mimlijin għal-lest b'0.8 mL. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatment.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taht il-ġilda u għal gol-vini.

Jintuża darba biss.

Jekk jogħġbok, uża kif ġej:

Kaxxa għad-doża preskritta

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li jiġi dilwit użah fiż-żmien 24 siegħa.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/450/007 2 x 5 siringi mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Biograstim 48 MIU/0.8 mL

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
--

Siringa mimlija ghal-lest

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Biograstim 30 MIU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Filgrastim

SC

IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Siringa mimlija ghal-lest

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Biograstim 48 MIU/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Filgrastim

SC

IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.8 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Biograstim 30 MIU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Biograstim 48 MIU/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Filgrastim

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Biograstim u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Biograstim
3. Kif għandek tuża Biograstim
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Biograstim
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Tagħrif dwar kif tinjetta lilek innifsek
8. It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku

1. X'inhum Biograstim u għalxiex jintuża

X'inhum Biograstim

Biograstim fih is-sostanza attiva filgrastim. Filgrastim huwa proteina magħmul permezz ta' proċess bioteknoloġiku ġol-batterju *Escherichia coli*. Jifforma parti minn grupp ta' protejini msejja ċitokini u jixbah ħafna proteina naturali (il-fattur uman li jstimola l-kolonji ta' granulociti [G-CSF]) li jiġi magħmul f'gismek. Filgrastim jistimola l-mudullun (it-tessut li tipproduċi ċelluli tad-demm ġodda) biex jipproduċi iktar ċelluli tad-demm, speċjalment ċerti tipi ta' ċelluli bojod. Dawn iċ-ċelluli bojod tad-demm huma importanti għax jgħinu 'l gismek jiġġieled l-infezzjonijiet.

Għalxiex jintuża Biograstim

It-tabib tiegħek tak Biograstim biex jgħin il-gismek jipproduċi aktar ċelluli bojod. It-tabib tiegħek ser jgħidlek il-għaliex qed tingħata kura b'Biograstim. Biograstim huwa ta' benefiċju f'ħafna kundizzjonijiet differenti li huma:

- kimoterapija,
- trapijant tal-mudullun,
- newtopenja qawwiya u kronika (għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm),
- newtopenja f'pazjenti li huma infettati bl-HIV,
- mobilizzazzjoni ta' ċelluli progenitriċi tad-demm periferali (għad-donazzjoni ta' ċelluli staminali tad-demm).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Biograstim

Tużax Biograstim

- jekk inti allergiku għal filgrastim jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża Biograstim

- Jekk ikollok sogħla, deni u tbat biex tiehu n-nifs; dawn jistghu jkunu konsegwenza ta' disturb pulmonarju (ara sezzjoni "4, Effetti sekondarji possibbli").
- Jekk għandek il-marda taċ-ċelluli *Sickle* (marda li ntirtet ikkaratterizzata minn ċelloli ħomor tad-dem m f'forma ta' mingel (*sickle*)).
- Jekk ikollok uġiġ addominali fin-naħa ta' fuq tax-xellug jew uġiġ fit-tarf tal-ispalla. Dan jista' jkun konsegwenza ta' disturb fil-milza tiegħek (ara sezzjoni "4, Effetti sekondarji possibbli")
- jekk għandek disturbi speċifiċi tad-dem m (eż. is-sindrome ta' Kostman, is-sindrome majelodisplastiku, tipi differenti ta' lewkimja).
- jekk għandek l-osteoporozi. It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja id-densità tal-ghadam tiegħek b'mod regolari.
- jekk qed tbat minn xi mard ieħor, speċjalment jekk taħseb li għandek infezzjoni.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek li qed tiehu kura b'Biograstim jekk qed issirlek immagini tal-ghadam.

Ikollok bżonn tagħmel analizi tad-dem m regolari waqt il-kura b'Biograstim biex isir magħruf l-ghadd ta' newtrofili u l-ghadd ta' ċelluli bojod oħra ġo demmek. Ir-riżultati minn dawn l-analizi jghinu lit-tabib tiegħek jiddetermina kemm qed tkun effettiva l-kura kif ukol jindikaw jekk il-kura għandiex titkompla jew le.

Mediċini oħra u Biograstim

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tuża, użajt dan l-aħhar jew tista' tuża xi mediċina oħra.

Tużax Biograstim fl-24 siegħa qabel jew l-24 siegħa wara l-kimoterapija tiegħek.

Tqala u treddiġ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Biograstim ma ġiex ittestjat f'nisa tqal. Għalhekk, it-tabib tiegħek jista' jiddeċidi li m'għandekx tuża dil-mediċina.

Mhux magħruf jekk filgrastim jghaddix għal ġol-halib uman. Għalhekk, it-tabib tiegħek jista' jiddeċidi li m'għandekx tuża dil-mediċina jekk qegħda tredda' tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thoss l-gheja, issuqx u thaddimx xi għodda jew magni.

Biograstim fih sorbitol u sodju

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull siringa mimlija għal-lest, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Biograstim

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija...

L-ammont ta' Biograstim li għandek bżonn ser jiddependi fuq il-kundizzjoni tiegħek, ir-raġuni għaliex trid tiehu Biograstim, u fuq il-**piż** ta' ġismek. It-tabib tiegħek jghidlek meta għandek tieqaf tiehu Biograstim. Hija haġa normali li jkollok bżonn numru ta' korsijiet ta' kura b'Biograstim

Biograstim u kimoterapija

Id-doża li tintuża normali hija 0.5 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum. Per eżempju, jekk tiżen 60 kg, id-doża tiegħek ta' kuljum hi ta' 30 miljun international units (MIU). Normalment se tirċievi l-ewwel doża tiegħek ta' Biograstim mill-inqas 24 siegħa wara l-kimoterapija tiegħek. Is-soltu, il-kors tal-kura tiegħek jiehu madwar 14-il gurnata. Madankollu, f'ċerti każi ta' mard, jista' jkun hemm bżonn ta' kors iktar fit-tul, li jdum sa madwar xahar.

Biograstim u trapjant tal-mudullun

Id-doża tal-bidu li tintuża normali hija 1 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum. Per eżempju, jekk tiżen 60 kg, id-doża tiegħek ta' kuljum hi ta' 60 miljun international units (MIU). Normalment, tirċievi l-ewwel doża tiegħek ta' Biograstim mill-inqas 24 siegħa wara l-kimoterapija imma qabel 24 siegħa li tirċievi t-trasfużjoni tal-mudullun. It-tabib tiegħek ser janalizzà demmek ta' kuljum biex jiddetermina kemm qed tkun effettiva l-kura u liema hi l-aħjar doża għalik. Il-kura ser titwaqqaf meta l-ghadd ta' ċelluli bojod go demmek ikun lahaq ċertu livell.

Biograstim u newtropa severa u kronika

Id-doża tal-bidu li tintuża normali hija bejn 0.5 miljun u 1.2 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum, mogħtija bħala doża waħda jew ħafna. Imbagħad it-tabib tiegħek jagħmel analiżi ta' demmek biex jiddetermina kemm qed tkun effettiva l-kura u biex jistabilixxi l-aħjar doża għalik. Għat-trattament ta' newtropa, ikun hemm bżonn ta' kura b'Biograstim fit-tul.

Biograstim u newtropa f'pazienti bl-infezzjoni ta' HIV

Id-doża tal-bidu li tintuża normali hija bejn 0.1 u 0.4 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum. It-tabib tiegħek ser jagħmel analiżi ta' demmek regolarment sabiex jiddetermina kemm qed tkun effettiva l-kura. La darba n-numru ta' ċelluli bojod f'demmek ikunu reġġu lura għan-normal, il-frekwenza tad-doża tiegħek tkun tista' titnaqqas għal inqas minn darba kuljum. It-tabib tiegħek ser jkompli bl-analiżi ta' demmek regolari u jirrikmanda l-aħjar doża għalik. Jista' jkun hemm bżonn ta' kura b'Biograstim fit-tul sabiex jinżammu livelli normali tal-ghadd ta' ċelluli bojod f'demmek.

Biograstim u mobilizzazzjoni ta' ċelluli proġenitriċi tad-demm periferali

Jekk inti donatur ta' PBPC għalik innifsek, id-doża li tintuża komunement hija 0.5 miljun sa 1 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum. Kura b'Biograstim ser idum sa ġimghatejn jew, f'każijiet eċċezzjonali, anki iktar. It-tabib tiegħek ser jimmonitorjalek demmek regolarment sabiex jiddetermina l-aħjar hin meta għandhom jingabru iċ-ċelluli proġenitriċi tad-demm periferali.

Jekk inti donatur ta' *stem cells* għal persuna ohra, id-doża li tintuża normali hija 1 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum. Kura b'Biograstim ser jiehu minn 4 sa 5 ijiem.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Din il-medicina tingħata permezz ta' injezzjoni, jew b'infużjoni ġol-vina (drip) (IV) jew b'injezzjoni taħt il-ġilda (SC) (fit-tessuti eżatt taħt il-ġilda). Jekk qed tirċievi din il-medicina permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, it-tabib tiegħek jista' jissuġġerilek li titgħallem kif tagħti l-injezzjonijiet lilek innifsek. It-tabib jew infermiera tiegħek ser jagħtik tahrig fuq kif għandek tagħmel dan. Tippruvax tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jekk ma tkunx irċevejt dan it-tahrig. Tista' ssib xi informazzjoni li jkollok bżonn fit-tmiem ta' dan il-fuljett ta' tagħrif, iżda il-kura korretta tal-marda tiegħek tirrikjedi kollaborazzjoni mill-qrib u kontinwa mat-tabib tiegħek.

Jekk tuża Biograstim aktar milli suppost

Jekk tuża Biograstim aktar milli suppost, għandek tgħarraf lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek mill-iktar fis possibbli.

Jekk tinsa tuża Biograstim

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħaf tuża Biograstim

Qabel ma tiegħaf tuża Biograstim, tkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji importanti

- Reazzjonijiet allergiċi bhal raxx tal-ġilda, partijiet tal-ġilda minfuħin li jqabbdu l-hakk u reazzjonijiet allergiċi serji bi dghjufija, tnaqqis fil-pressjoni tad-demm, diffikultà biex tiehu n-nifs u nefha fil-wieċ ġew irrappurtati. Jekk tahseb li qed ikollok din it-tip ta' reazzjoni, għandek twaqqaf l-injezzjoni tiegħek ta' Biograstim u tftitex għajnuna medika minnufih.
- Żieda fid-daqs tal-milza u każijiet ta' milza mifqughha ġew irrappurtati. Xi każijiet ta' milza mifqughha kienu fatali. Huwa importanti li tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok **uġiġh fin-naħa ta' fuq fix-xellug tal-addome jew uġiġh fl-ispalla x-xellugija**, peress li dan jista' jkun relatat ma' problema fil-milza tiegħek.
- Soghla, deni u diffikultà jew uġiġh biex tiehu n-nifs jistghu jkunu sinjali ta' effetti sekondarji pulmonari serji, bhal pnemonja u sindromu respiratorju akut, li jistghu jkunu fatali. Jekk għandek id-deni jew xi sintomi minn dawn, huwa importanti li tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.
- Huwa importanti li tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ġejjin jew kombinazzjoni ta' l-effetti sekondarji li ġejjin:
nefha, li tista' tkun assoċjata ma' li persuna tagħmel l-awrina inqas frekwenti, diffikultà biex tiehu nifs, nefha addominali u sensazzjoni li wiehed iħossu mimli, u sensazzjoni ġenerali ta' gheja. Dawn is-sintomi ġeneralment jiżviluppaw b'mod rapidu.
Dawn jistghu jkunu sintomi ta' kundizzjoni mhux komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna) tisseejjah "sindromu ta' tnixxija tal-kapillari" li tikkawża demm li jnixxi mill-vini ż-żgħar f' ġisemek u tehtieg attenzjoni medika urġenti.
- Jekk tbat i mill-marda ta' *Sickle Cell*, kun żgur li tgħarraf it-tabib tiegħek qabel ma tibda kura b'Biograstim. Xi każi ta' krizi ta' *Sickle Cell* sehhew meta pazjenti bil-marda ta' *Sickle Cell* ngħataw filgrastim.
- Effett sekondarju komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10) li filgrastim jista' jikkawża huwa l-uġiġh fl-għadam u fil-muskoli. Staqsi lit-tabib tiegħek liema medicina tista' tiehu biex ittaffi dan l-uġiġh.

Tista' tesperjenza wkoll l-effetti sekondarji li ġejjin:

F'pazjenti b'kanċer

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- żjidiet fil-livelli ta' xi enzimi tal-fwied u tad-demm; livelli għolja ta' uric acid fid-demm;
- hażin; rimettar
- uġiġh fis-sider

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- uġigh ta' ras;
- soghla; uġigh fil-grieżem;
- uġigh fis-sider;
- stitikezza; telf tal-aptit; dijarjeja; mukożite, (infjammazzjoni, uġigh u ulċerazzjoni fil-mukoża tal-musrana);
- telf ta' xagħar; raxx;
- għeja; debbulizza.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- uġigh ġenerali.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

- disturbi vaskulari (li jistgħu jikkawżaw uġigh, ħmura u nefha fid-dirgħajn u riġlejn).

Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):

- id-dehra ta' leżjonijiet ibbuzzati, li jwegħu, kulur aħmar skur fil-vjola fuq ir-riġlejn (xi drabi fil-wiċċ u fl-ghonq) u bid-deni (*is-Sindromu ta' Sweet*);
- aggravament ta' kundizzjonijiet rewmatici;
- uġigh jew diffikulta biex tgħaddi l-awrina.

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- tiċhid ta' mudullun ittrapjantat;
- tnaqqis reversibbli fil-pressjoni tad-demmm;
- uġigh u nefha tal-ġogi, simili għal gotta.

F'donaturi normali ta' ċelluli staminali

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- zjieda fl-ghadd taċ-ċelluli bojod; tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits fid-demmm, li jżid il-possibbiltà ta' tifriġ u tbengil;
- uġigh ta' ras.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- zjidiet fil-livelli ta' xi enzimi tad-demmm.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- zjidiet fil-livelli ta' xi enzimi tal-fwied; livelli għolja ta' uric acid fid-demmm;
- aggravament ta' kundizzjonijiet rewmatici.

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- soghla, deni u diffikultà biex tiehu n-nifs jew tisgħol id-demmm.

F'pazjenti b'newtropenija kronika severa

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor li tista' ġġiegħelek tidher pallida u thoss l-għeja jew qtugħ ta' nifs
- livelli baxxi ta' glucose fid-demmm; zjidiet fil-livelli ta' xi enzimi tad-demmm; livelli għolja ta' uric acid fid-demmm;
- tinfaraġ.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits fid-demmm, li jżid il-possibbiltà ta' tifriġ u tbengil;
- uġigh ta' ras;
- dijarjeja;
- zieda fid-daqs tal-fwied;

- telf ta' xaghar; infjammazzjoni tal-vini, ta' spiss akkompanjat b'raxx; uġigh fis-sit tal-injezzjoni; raxx;
- tnaqqis tal-kalcju fl-ghadam; uġigh u nefha tal-ġogi.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- demm fl-awrina, protejn fl-awrina.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Biograstim

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq is-siringa mimlija għal-lest wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ (2°C - 8°C)

Tużax din il-medicina jekk tinnota li s-soluzzjoni mhix ċara jew jekk hemm xi frak fiha.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Biograstim

- Is-sustanza attiva hi filgrastim. Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni fiha 60 miljun *international units* [MIU] (600 mikrogramma) ta' filgrastim.
Biograstim 30 MIU/0.5 mL: Kull siringa mimlija għal-lest fiha 30 miljun international units [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastim f'0.5 mL soluzzjoni.
Biograstim 48 MIU: Kull siringa mimlija għal-lest fiha 48 miljun international units [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastim f'0.8 mL soluzzjoni
- Is-sustanzi l-oħra huma: Sodium hydroxide, glacial acetic acid, sorbitol, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Biograstim u l-kontenut tal-pakkett

Biograstim huwa soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni ġo siringa mimlija għal-lest bi jew mingħajr protezzjoni għas-sigurtà tal-labra. Biograstim huwa soluzzjoni ċar u mingħajr kulur. Kull siringa mimlija għal-lest fiha jew 0.5 mL jew 0.8 mL soluzzjoni.

Biograstim jiġi f'pakketti ta' 1, 5 jew 10 siringi mimlijin għal-lest jew f'pakkett multiplu ta' 10 (2 pakketti ta' 5). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm
Il-Ġermanja

Manifattur

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

7. Tagħrif dwar kif tinjetta lilek innifsek

Din il-parti tal-fuljett fiha tagħrif dwar kif tagħti injezzjoni ta' Biograstim lilek innifsek. Huwa importanti li ma tippruvax tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jekk ma tkunx irċevejt taħriġ speċjali minghand it-tabib jew infermiera tiegħek. Jekk m'intix ċert dwar kif għandek tinjetta lilek innifsek jew jekk għandek xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek għall-ghajnuna.

Huwa importanti li tarmi s-siringa użati f'reċipjent li ma jittaqqabx.

Kif ninjetta Biograstim lili innifsi?

Ikollok bżonn tagħti injezzjoni lilek innifsek eżatt taht il-ġilda. Dan jissejjah "*injezzjoni taht il-ġilda*". Ikollok bżonn tagħti l-injezzjonijiet lilek innifsek kuljum kważi fl-istess hin.

Apparat li teħtieġ

Biex tagħti injezzjoni taht il-ġilda lilek innifsek teħtieġ:

- siringa mimlija għal-lest b'Biograstim;
- msielaħ tal-alkohol jew simili;
- reċipjent li ma jittaqqabx (reċipjent tal-plastik li jinkiseb min sptar jew spiżerija) sabiex tarmi is-siringi minghajr protezzjoni għas-sigurtà tal-labra użati fis-sigurtà'.

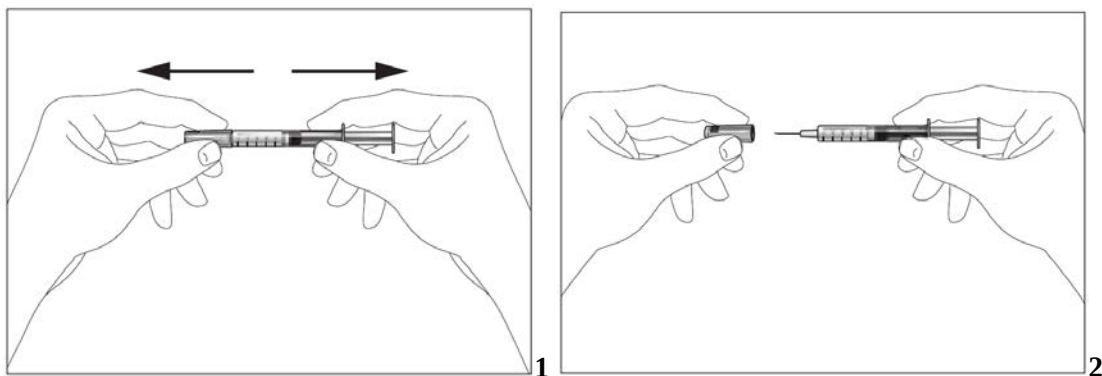
X'għandi nagħmel qabel ma ninjetta lili nnifsi taht il-ġilda b'Biograstim?

1. Ipprova innjetta lilek innifsek kuljum kważi fl-istess hin tal-ġurnata.
2. Ohroġ s-siringa mimlija għal-lest b'Biograstim mill-frigġ.
3. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest (JIS). Tuzax jekk id-data tkun qabżet l-ahħar ġurnata tax-xahar muri fuq it-tikketta.
4. Iċċekkja d-dehra ta' Biograstim. Din għandha tkun likwidu ċar u minghajr kulur. Jekk ikun fiha xi frak, m'għandekx tuzha.
5. Għal injezzjoni aktar komda, halli is-siringa mimlija għal-lest toqghod għal 30 minuta sabiex tilhaq temperatura ambjentali, jew zomm is-siringa mimlija għal-lest delikatament f'idejk għal ftit minuti. Issaħħanx Biograstim bl'ebda mod ieħor (eżempju: issaħħanx fil-forn majkrowejv jew f'ilma jaħraq).
6. **Tnehhix** l-ghatu mis-siringa sakemm tkun lest/a biex tinjetta.
7. **Aħsel idejk sew.**
8. Sib post komdu, mdawwal sew u poġġi dak kollu li għandek bżonn fejn tista' tilhaqhom. (is-siringa mimlija għal-lest b'Biograstim, msielaħ tal-alkohol u r-reċipjent li ma jittaqqabx).

Kif nipprepara l-injezzjoni ta' Biograstim?

Qabel ma tinjetta Biograstim trid tagħmel dan li ġej:

1. Zomm is-siringa u aqla' bil-mod l-ghatu minn mal-labra minghajr ma tghawweg. Igbed dritt kif muri fi stampi 1 u 2. Tmissx il-labra u timbuttax il-plaġer.

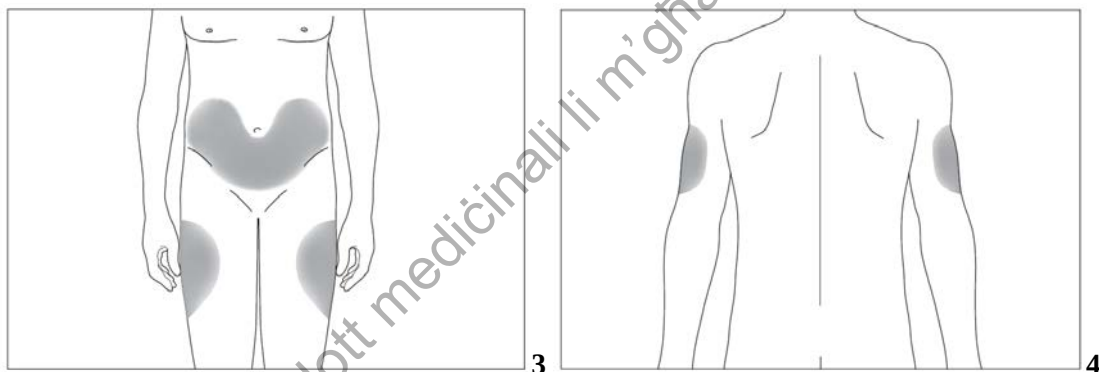


2. Jista' jkun li tinnota buzzieqa ta' l-arja żghira gewwa s-siringa mimlija għal-lest. Jekk ikun hemm xi bżieża tal-arja preżenti, taptap is-siringa bil-mod sakemm il-bżieża tal-arja jtilghu fil-wiċċ ġot-tubu tas-siringa. Bil-labra tas-siringa tipponta l-fuq, nehhi l-arja kollu mit-tubu billi timbotta l-plaġer il-fuq.
3. Fuq it-tubu tas-siringa hemm skala. Imbotta l-plaġer san-numru (mL) fuq it-tubu tas-siringa li jikkorrispondi mad-doża ta' Biograstim preskritta mit-tabib tiegħek.
4. Erġa iċċekkja li hemm id-doża preskritta ta' Biograstim fis-siringa.
5. Issa tista' tuża is-siringa mimlija għal-lest.

Fejn għandi nagħti l-injezzjoni lili nnifsi?

L-aħjar postijiet fejn tinjetta lilek innifsek huma:

- in-naha ta' fuq ta' kuxxtejk; u
- l-addome, minbarra l-parti ta' madwar iż-żokkra (ara stampa 3)

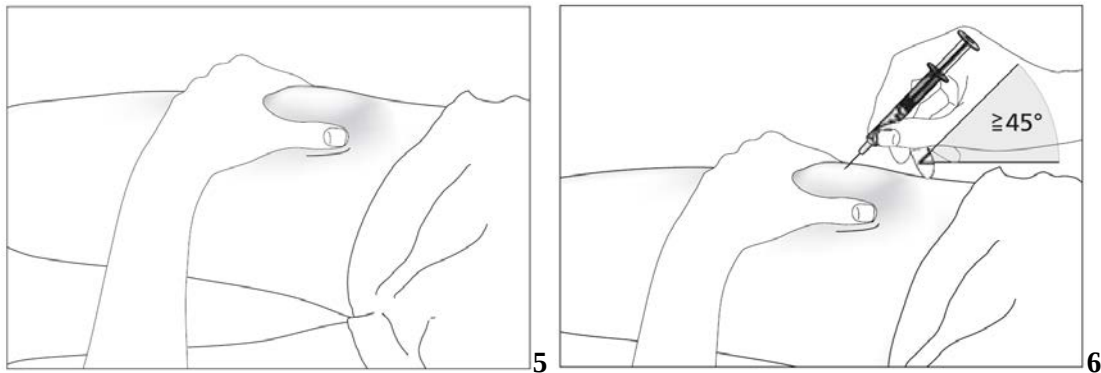


Jekk xi hadd iehor qed jinjetta, jista' wkoll juża in-naha ta' wara ta' idejk (ara stampa 4).

Tajjeb li kuljum tibdel is-sit fejn tingħata l-injezzjoni sabiex tnaqqas ir-riskju ta' uġiġh f'xi sit partikolari.

Kif nagħti l-injezzjoni lili nnifsi?

1. Iddisinfetta l-ġilda billi tuża msielah tal-akohol u oqros il-ġilda bejn sebgħek il-kbir u sebgħek il-werrej, mingħajr ma tagħfas (ara stampa 5)
2. Dahhal il-labra għal kollox fil-ġilda kif urewk l-infermiera jew it-tabib tiegħek (ara stampa 6).
3. Iġbed il-plaġer tas-siringa kemm kemm sabiex tara li ma ttaqbitx xi vina jew arterja. Jekk tara d-demm fis-siringa, nehhi l-labra u erġa' dahhalha f'post iehor.
4. Injetta l-likwidu bil-mod u bl-istess ritmu, filwaqt li dejjem iżżomm il-ġilda maqrusa.
5. Injetta biss id-doża preskritta mit-tabib tiegħek.
6. Wara li tinjetta l-likwidu, nehhi l-labra u itlaq il-ġilda.
7. Uża kull siringa għal injezzjoni darba waħda. M'għandekx tuża xi Biograstim li jkun baqa' fis-siringa.



Ftakar

Jekk għandek xi problemi, jekk jogħġbok tibżax issaqsi lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek għal għajjnuna jew parir.

Rimi ta' siringi użati

- Terġax tqiegħed il-ghatu fuq labar użati.
- Poġġi l-labar użati go reċipjent li ma' jittaqqabx u zomm dan ir-reċipjent fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.
- Armi ir-reċipjent mimli skond l-istruzzjonijiet tat-tabib, l-infermiera jew l-ispiżjar tiegħek.
- Qatt m'għandek tarmi siringi użati flimkien mal-iskart domestiku.

8. It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Biograstim ma fihx l-ebda preservattiv. Minhabba r-riskju potenzjali ta' kontaminazzjoni bil-mikrobi, is-siringi ta' Biograstim iridu jintużaw darba biss.

L-esposizzjoni bi żball għal temperatura ta' friża ma jeffettwax hazin l-istabilità ta' Biograstim.

Biograstim m'għandux jiġi dilwit ma' soluzzjoni ta' sodium chloride. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija hawn taht. Filgrastim dilwit jista' jiġi adsorbit fuq il-ħġieġ jew hwejjeġ tal-plastik hlief meta jiġi dilwit kif imsemmi hawn taht.

Jekk ikun hemm bżonn, Biograstim jista' jiġi dilwit f'soluzzjoni għal infużjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%). Huwa rakkomandat li d-dilwit fl-ebda hin ma jwassal għal konċentrazzjoni finali inqas minn 0.2 MIU (2 µg)/mL. Qabel ma tingħata, is-soluzzjoni trid tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni għanha tintuża biss jekk tkun ċara u mingħajr frak. Fejn pazjenti jirċievu soluzzjoni ta' filgrastim dilwita sa konċentrazzjoni inqas minn 1.5 MIU (15 µg)/mL, din trid tiġi miżjuda bl-albumina tas-serum umana (HSA) sabiex il-konċentrazzjoni finali tkun 2 mg/mL. Eżempju: Meta l-volum finali tal-injezzjoni huwa 20 mL, id-dożi kollha ta' filgrastim li fihom inqas minn 30 MIU (300 µg) iridu jingħataw b'0.2 mL soluzzjoni ta' 20% albumina umana miżjuda. Meta jiġi dilwit go soluzzjoni għal infużjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%), Biograstim huwa kompatibbli mal-ħġieġ u varji tipi ta' plastik, fosthom il-PVC, polyolefin (co-polymer ta' polypropylene u polyethylene) u polypropylene.

Wara d-dilwit: Stabilità kimika u fizika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita kienet dimostrata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C. Minn aspekk mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-perjodu u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel l-użu huma r-responsabilità ta' min jużah u normalment ma jkunx ta' iktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C – 8°C, sa kemm rikostituzzjoni ma sseħx f'kundizzjonijiet kontrollati u validati aseptiċament.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Biograstim 30 MIU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Biograstim 48 MIU/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Filgrastim

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Biograstim u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Biograstim
3. Kif għandek tuża Biograstim
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Biograstim
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Tagħrif dwar kif tinjetta lilek innifsek
8. It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku

1. X'inhum Biograstim u għalxiex jintuża

X'inhum Biograstim

Biograstim fih is-sostanza attiva filgrastim. Filgrastim huwa proteina magħmul permezz ta' proċess bioteknoloġiku ġol-batterju *Escherichia coli*. Jifforma parti minn grupp ta' protejini msejja ċitokini u jixbah ħafna proteina naturali (il-fattur uman li jstimola l-kolonji ta' granulociti [G-CSF]) li jiġi magħmul f'għismek. Filgrastim jistimola l-mudullun (it-tessut li tipproduċi ċelluli tad-demm ġodda) biex jipproduċi iktar ċelluli tad-demm, speċjalment ċerti tipi ta' ċelluli bojod. Dawn iċ-ċelluli bojod tad-demm huma importanti għax jgħinu 'l għismek jiġġieled l-infezzjonijiet.

Għalxiex jintuża Biograstim

It-tabib tiegħek tak Biograstim biex jgħin il-għismek jipproduċi aktar ċelluli bojod. It-tabib tiegħek ser jgħidlek il-għaliex qed tingħata kura b'Biograstim. Biograstim huwa ta' benefiċju f'ħafna kundizzjonijiet differenti li huma:

- kimoterapija,
- trapjant tal-mudullun,
- newtropsenja qawwiya u kronika (għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm),
- newtropsenja f'pazjenti li huma infettati bl-HIV,
- mobilizzazzjoni ta' ċelluli progenitriċi tad-demm periferali (għad-donazzjoni ta' ċelluli staminali tad-demm).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Biograstim

Tużax Biograstim

- jekk inti allergiku għal filgrastim jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża Biograstim

- Jekk ikollok sogħla, deni u tbat biex tiehu n-nifs; dawn jistghu jkunu konsegwenza ta' disturb pulmonarju (ara sezzjoni "4, Effetti sekondarji possibbli").
- Jekk għandek il-marda taċ-ċelluli *Sickle* (marda li ntirtet ikkaratterizzata minn ċelloli ħomor tad-dem m f'forma ta' mingel (*sickle*)).
- Jekk ikollok uġiġ addominali fin-naħa ta' fuq tax-xellug jew uġiġ fit-tarf tal-ispalla. Dan jista' jkun konsegwenza ta' disturb fil-milza tiegħek (ara sezzjoni "4, Effetti sekondarji possibbli")
- jekk għandek disturbi speċifiċi tad-dem m (eż. is-sindrome ta' Kostman, is-sindrome majelodisplastiku, tipi differenti ta' lewkimja).
- jekk għandek l-osteoporozi. It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja id-densità tal-ghadam tiegħek b'mod regolari.
- jekk qed tbat minn xi mard ieħor, speċjalment jekk taħseb li għandek infezzjoni.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek li qed tiehu kura b'Biograstim jekk qed issirlek immagini tal-ghadam.

Ikollok bżonn tagħmel analizi tad-dem m regolari waqt il-kura b'Biograstim biex isir magħruf l-ghadd ta' newtrofili u l-ghadd ta' ċelluli bojod oħra ġo demmek. Ir-riżultati minn dawn l-analizi jghinu lit-tabib tiegħek jiddetermina kemm qed tkun effettiva l-kura kif ukol jindikaw jekk il-kura għandiex titkompla jew le.

Mediċini oħra u Biograstim

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tuża, użajt dan l-aħhar jew tista' tuża xi mediċina oħra.

Tużax Biograstim fl-24 siegħa qabel jew l-24 siegħa wara l-kimoterapija tiegħek.

Tqala u treddiġ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Biograstim ma ġiex ittestjat f'nisa tqal. Għalhekk, it-tabib tiegħek jista' jiddeċidi li m'għandekx tuża dil-mediċina.

Mhux magħruf jekk filgrastim jghaddix għal ġol-halib uman. Għalhekk, it-tabib tiegħek jista' jiddeċidi li m'għandekx tuża dil-mediċina jekk qegħda tredda' tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thoss l-gheja, issuqx u thaddimx xi għodda jew magni.

Biograstim fih sorbitol u sodju

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull siringa mimlija għal-lest, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Biograstim

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija...

L-ammont ta' Biograstim li għandek bżonn ser jiddependi fuq il-kundizzjoni tiegħek, ir-raġuni għaliex trid tiehu Biograstim, u fuq il-piż ta' gismek. It-tabib tiegħek jghidlek meta għandek tieqaf tiehu Biograstim. Hija haġa normali li jkollok bżonn numru ta' korsijiet ta' kura b'Biograstim

Biograstim u kimoterapija

Id-doża li tintuża normali hija 0.5 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum. Per eżempju, jekk tiżen 60 kg, id-doża tiegħek ta' kuljum hi ta' 30 miljun international units (MIU). Normalment se tirċievi l-ewwel doża tiegħek ta' Biograstim mill-inqas 24 siegħa wara l-kimoterapija tiegħek. Is-soltu, il-kors tal-kura tiegħek jiehu madwar 14-il gurnata. Madankollu, f'ċerti każi ta' mard, jista' jkun hemm bżonn ta' kors iktar fit-tul, li jdum sa madwar xahar.

Biograstim u trapjant tal-mudullun

Id-doża tal-bidu li tintuża normali hija 1 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum. Per eżempju, jekk tiżen 60 kg, id-doża tiegħek ta' kuljum hi ta' 60 miljun international units (MIU). Normalment, tirċievi l-ewwel doża tiegħek ta' Biograstim mill-inqas 24 siegħa wara l-kimoterapija imma qabel 24 siegħa li tirċievi t-trasfużjoni tal-mudullun. It-tabib tiegħek ser janalizzà demmek ta' kuljum biex jiddetermina kemm qed tkun effettiva l-kura u liema hi l-aħjar doża għalik. Il-kura ser titwaqqaf meta l-ghadd ta' ċelluli bojod go demmek ikun lahaq ċertu livell.

Biograstim u newtropa severa u kronika

Id-doża tal-bidu li tintuża normali hija bejn 0.5 miljun u 1.2 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum, mogħtija bħala doża waħda jew ħafna. Imbagħad it-tabib tiegħek jagħmel analiżi ta' demmek biex jiddetermina kemm qed tkun effettiva l-kura u biex jistabilixxi l-aħjar doża għalik. Għat-trattament ta' newtropa, ikun hemm bżonn ta' kura b'Biograstim fit-tul.

Biograstim u newtropa f'pazienti bl-infezzjoni ta' HIV

Id-doża tal-bidu li tintuża normali hija bejn 0.1 u 0.4 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum. It-tabib tiegħek ser jagħmel analiżi ta' demmek regolarment sabiex jiddetermina kemm qed tkun effettiva l-kura. La darba n-numru ta' ċelluli bojod f'demmek ikunu reġġu lura għan-normal, il-frekwenza tad-doża tiegħek tkun tista' titnaqqas għal inqas minn darba kuljum. It-tabib tiegħek ser jkompli bl-analiżi ta' demmek regolari u jirrikmanda l-aħjar doża għalik. Jista' jkun hemm bżonn ta' kura b'Biograstim fit-tul sabiex jinżammu livelli normali tal-ghadd ta' ċelluli bojod f'demmek.

Biograstim u mobilizzazzjoni ta' ċelluli proġenitriċi tad-demem periferali

Jekk inti donatur ta' PBPC għalik innifsek, id-doża li tintuża komunement hija 0.5 miljun sa 1 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum. Kura b'Biograstim ser idum sa ġimghatejn jew, f'każijiet eċċezzjonali, anki iktar. It-tabib tiegħek ser jimmonitorjalek demmek regolarment sabiex jiddetermina l-aħjar hin meta għandhom jingabru iċ-ċelluli proġenitriċi tad-demem periferali.

Jekk inti donatur ta' *stem cells* għal persuna ohra, id-doża li tintuża normali hija 1 miljun international units (MIU) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, kuljum. Kura b'Biograstim ser jiehu minn 4 sa 5 ijiem.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Din il-medicina tingħata permezz ta' injezzjoni, jew b'infużjoni ġol-vina (drip) (IV) jew b'injezzjoni taħt il-ġilda (SC) (fit-tessuti eżatt taħt il-ġilda). Jekk qed tirċievi din il-medicina permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, it-tabib tiegħek jista' jissuġġerilek li titgħallem kif tagħti l-injezzjonijiet lilek innifsek. It-tabib jew infermiera tiegħek ser jagħtik tahrig fuq kif għandek tagħmel dan. Tippruvax tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jekk ma tkunx irċevejt dan it-tahrig. Tista' ssib xi informazzjoni li jkollok bżonn fit-tmiem ta' dan il-fuljett ta' tagħrif, iżda il-kura korretta tal-marda tiegħek tirrikjedi kollaborazzjoni mill-qrib u kontinwa mat-tabib tiegħek.

Jekk tuża Biograstim aktar milli support

Jekk tuża Biograstim aktar milli support, għandek tgħarraf lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek mill-iktar fis possibbli.

Jekk tinsa tuża Biograstim

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegaf tuża Biograstim

Qabel ma tiegaf tuża Biograstim, tkellem mat-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji importanti

- Reazzjonijiet allergiċi bħal raxx tal-ġilda, partijiet tal-ġilda minfuħin li jqabbdu l-hakk u reazzjonijiet allergiċi serji bi dghjufija, tnaqqis fil-pressjoni tad-demm, diffikultà biex tiehu n-nifs u nefha fil-wiċċ ġew irrappurtati. Jekk tahseb li qed ikollok din it-tip ta' reazzjoni, għandek twaqqaf l-injezzjoni tieghek ta' Biograstim u tftitex għajnuna medika minnufih.
- Żieda fid-daqs tal-milza u każijiet ta' milza mifqughha ġew irrappurtati. Xi każijiet ta' milza mifqughha kienu fatali. Huwa importanti li tikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok **uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome jew uġiġh fl-ispalla x-xellugija**, peress li dan jista' jkun relatat ma' problema fil-milza tieghek.
- Sogħla, deni u diffikultà jew uġiġh biex tiehu n-nifs jistghu jkunu sinjali ta' effetti sekondarji pulmonari serji, bħal pnemonja u sindromu respiratorju akut, li jistghu jkunu fatali. Jekk għandek id-deni jew xi sintomi minn dawn, huwa importanti li tikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.
- Huwa importanti li tikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ġejjin jew kombinazzjoni ta' l-effetti sekondarji li ġejjin:
nefha, li tista' tkun assoċjata ma' li persuna tagħmel l-awrina inqas frekwenti, diffikultà biex tiehu nifs, nefha addominali u sensazzjoni li wiehed iħossu mimli, u sensazzjoni ġenerali ta' għeja. Dawn is-sintomi ġeneralment jiżviluppaw b'mod rapidu.
Dawn jistghu jkunu sintomi ta' kundizzjoni mhux komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna) tissejjaħ "sindromu ta' tnixxija tal-kapillari" li tikkawża demm li jnixxi mill-vini ż-żgħar f'ġisemek u tehtieg attenzjoni medika urġenti.
- Jekk tbat i mill-marda ta' *Sickle Cell*, kun żgur li tgħarraf it-tabib tieghek qabel ma tibda kura b'Biograstim. Xi każi ta' kriżi ta' *Sickle Cell* sehhew meta pazjenti bil-marda ta' *Sickle Cell* ngħataw filgrastim.
- Effett sekondarju komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10) li filgrastim jista' jikkawża huwa l-uġiġh fl-għadam u fil-muskoli. Staqsi lit-tabib tieghek liema medicina tista' tiehu biex ittaffi dan l-uġiġh.

Tista' tesperjenza wkoll l-effetti sekondarji li ġejjin:

F'pazjenti b'kanċer

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- żjidiet fil-livelli ta' xi enzimi tal-fwied u tad-demm; livelli għolja ta' uric acid fid-demm;
- hażin; rimettar
- uġiġh fis-sider
-

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- uġigh ta' ras;
- soghla; uġigh fil-grieżem;
- uġigh fis-sider;
- stitikezza; telf tal-aptit; dijarjeja; mukożite, (infjammazzjoni, uġigh u ulċerazzjoni fil-mukoża tal-musrana);
- telf ta' xagħar; raxx;
- għeja; debbulizza.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- uġigh ġenerali.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

- disturbi vaskulari (li jistgħu jikkawżaw uġigh, ħmura u nefha fid-dirgħajn u riġlejn).

Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):

- id-dehra ta' leżjonijiet ibbuzzati, li jweggħu, kulur aħmar skur fil-vjola fuq ir-riġlejn (xi drabi fil-wiċċ u fl-għonq) u bid-deni (*is-Sindromu ta' Sweet*);
- aggravament ta' kundizzjonijiet rewmatici;
- uġigh jew diffikulta biex tgħaddi l-awrina.

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- tiċhid ta' mudullun ittrapjantat;
- tnaqqis reversibbli fil-pressjoni tad-demm;
- uġigh u nefha tal-ġogi, simili għal gotta.

F'donaturi normali ta' ċelluli staminali

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- zjieda fl-għadd taċ-ċelluli bojod; tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits fid-demm, li jzid il-possibbiltà ta' tifriġ u tbengil;
- uġigh ta' ras.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- zjidiet fil-livelli ta' xi enzimi tad-demm.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- zjidiet fil-livelli ta' xi enzimi tal-fwied; livelli għolja ta' uric acid fid-demm;
- aggravament ta' kundizzjonijiet rewmatici.

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- soghla, deni u diffikultà biex tiehu n-nifs jew tisgħol id-demm.

F'pazjenti b'newtropenija kronika severa

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor li tista' ġġiegħelek tidher pallida u thoss l-għeja jew qtugħ ta' nifs
- livelli baxxi ta' glucose fid-demm; zjidiet fil-livelli ta' xi enzimi tad-demm; livelli għolja ta' uric acid fid-demm;
- tinfaraġ.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits fid-demm, li jzid il-possibbiltà ta' tifriġ u tbengil;
- uġigh ta' ras;
- dijarjeja;
- zieda fid-daqs tal-fwied;

- telf ta' xaghar; infjammazzjoni tal-vini, ta' spiss akkompanjat b'raxx; uġigh fis-sit tal-injezzjoni; raxx;
- tnaqqis tal-kalcju fl-ghadam; uġigh u nefha tal-ġogi.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- demm fl-awrina, protejn fl-awrina.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Biograstim

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq is-siringa mimlija għal-lest wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2°C - 8°C)

Tużax din il-medicina jekk tinnota li s-soluzzjoni mhix ċara jew jekk hemm xi frak fiha.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Biograstim

- Is-sustanza attiva hi filgrastim. Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni fiha 60 miljun *international units* [MIU] (600 mikrogramma) ta' filgrastim.
Biograstim 30 MIU/0.5 mL: Kull siringa mimlija għal-lest fiha 30 miljun international units [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastim f'0.5 mL soluzzjoni.
Biograstim 48 MIU: Kull siringa mimlija għal-lest fiha 48 miljun international units [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastim f'0.8 mL soluzzjoni
- Is-sustanzi l-ohra huma: Sodium hydroxide, glacial acetic acid, sorbitol, polysorbate 80, ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Biograstim u l-kontenut tal-pakkett

Biograstim huwa soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni go siringa mimlija għal-lest bi jew mingħajr protezzjoni għas-sigurtà tal-labra. Biograstim huwa soluzzjoni ċar u mingħajr kulur. Kull siringa mimlija għal-lest fiha jew 0.5 mL jew 0.8 mL soluzzjoni.

Biograstim jiġi f'pakketti ta' 1, 5 jew 10 siringi mimlijin għal-lest jew f'pakkett multiplu ta' 10 (2 pakketti ta' 5). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Il-Ġermanja

Manifattur

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

7. Tagħrif dwar kif tinjetta lilek innifsek

Din il-parti tal-fuljett fiha tagħrif dwar kif tagħti injezzjoni ta' Biograstim lilek innifsek. Huwa importanti li ma tippruvax tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jekk ma tkunx irċevejt taħriġ speċjali minghand it-tabib jew infermiera tiegħek. Jekk m'intix ċert dwar kif għandek tinjetta lilek innifsek jew jekk għandek xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek għall-ghajnuna.

Kif ninjetta Biograstim lili innifsi?

Ikollok bżonn tagħti injezzjoni lilek innifsek eżatt taht il-ġilda. Dan jissejjaħ "*injezzjoni taht il-ġilda*". Ikollok bżonn tagħti l-injezzjonijiet lilek innifsek kuljum kważi fl-istess hin.

Apparat li tehtieg

Biex tagħti injezzjoni taht il-ġilda lilek innifsek tehtieg:

- siringa mimlija għal-lest b'Biograstim;
- msielah tal-alkohol jew simili;

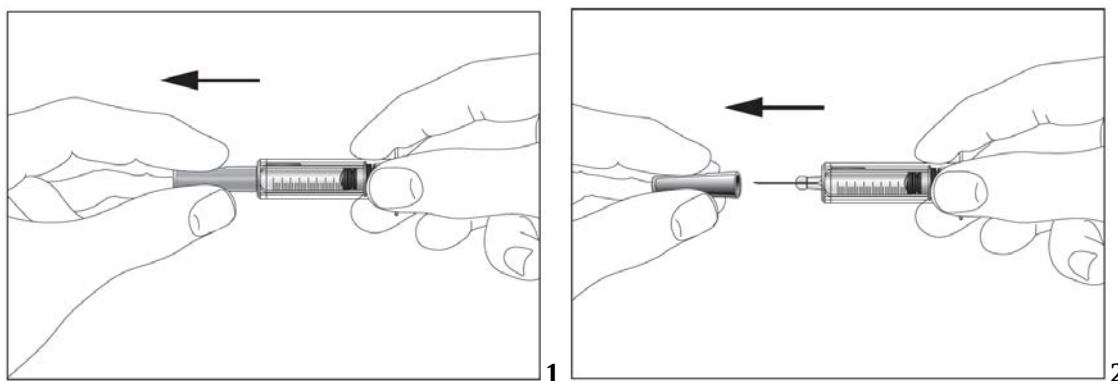
X'għandi naghmel qabel ma ninjetta lili nnifsi taht il-ġilda b'Biograstim?

1. Ipprova innjetta lilek innifsek kuljum kważi fl-istess hin tal-ġurnata.
2. Ohroġ s-siringa mimlija għal-lest b'Biograstim mill-frigġ.
3. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest (JIS). Tuzax jekk id-data tkun qabzet l-ahhar ġurnata tax-xahar muri fuq it-tikketta.
4. Iċċekkja d-dehra ta' Biograstim. Din għandha tkun likwidu ċar u minghajr kulur. Jekk ikun fiha xi frak, m'għandekx tuzha.
5. Għal injezzjoni aktar komda, halli is-siringa mimlija għal-lest toqghod għal 30 minuta sabiex tilhaq temperatura ambjentali, jew zomm is-siringa mimlija għal-lest delikatament f'idejk għal ftit minuti. Issahhanx Biograstim bl'ebda mod iehor (eżempju: issahhanx fil-forn majkrowejv jew f'ilma jahraq).
6. **Tnehhix** l-għatu mis-siringa sakemm tkun lest/a biex tinjetta.
7. **Ahsel idejk sew.**
8. Sib post komdu, mdawwal sew u poġġi dak kollu li għandek bżonn fejn tista' tilhaqhom. (is-siringa mimlija għal-lest b'Biograstim u msielah tal-alkohol).

Kif nipprepara l-injezzjoni ta' Biograstim?

Qabel ma tinjetta Biograstim trid tagħmel dan li ġej:

1. Zomm is-siringa u aqla' bil-mod l-għatu minn mal-labra minghajr ma tghawweg. Igbed dritt kif muri fi stampi 1 u 2. Tmissx il-labra u timbuttax il-planger.

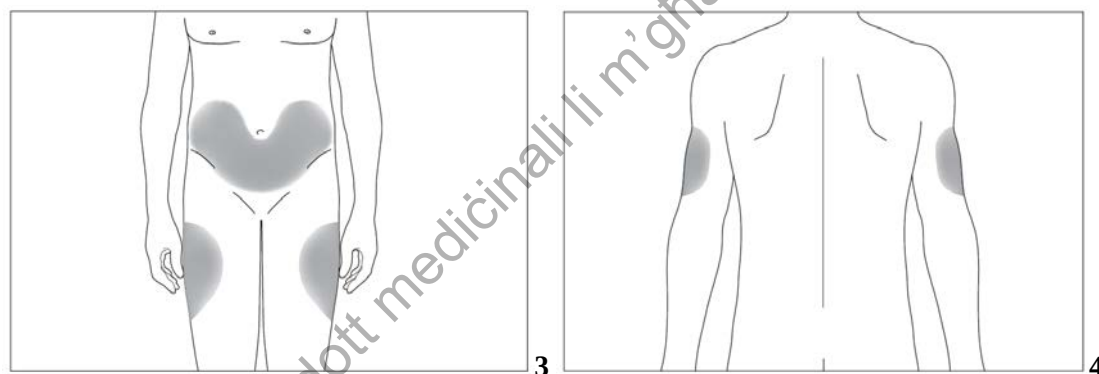


2. Jista' jkun li tinnota buzzieqa ta' l-arja żghira ġewwa s-siringa mimlija għal-lest. Jekk ikun hemm xi bżieġaq tal-arja preżenti, taptap is-siringa bil-mod sakemm il-bżieġaq tal-arja jitilghu fil-wiċċ ġot-tubu tas-siringa. Bil-labra tas-siringa tipponta l-fuq, nehhi l-arja kollu mit-tubu billi timbotta l-plaġer il-fuq.
3. Fuq it-tubu tas-siringa hemm skala. Imbotta l-plaġer san-numru (mL) fuq it-tubu tas-siringa li jikkorrispondi mad-doża ta' Biograstim preskritta mit-tabib tiegħek.
4. Erġa iċċekkja li hemm id-doża preskritta ta' Biograstim fis-siringa.
5. Issa tista' tuża is-siringa mimlija għal-lest.

Fejn għandi nagħti l-injezzjoni lili nnifsi?

L-aħjar postijiet fejn tinjetta lilek innifsek huma:

- in-naħa ta' fuq ta' kuxxtejk; u
- l-addome, minbarra l-parti ta' madwar iż-żokkra (ara stampa 3)

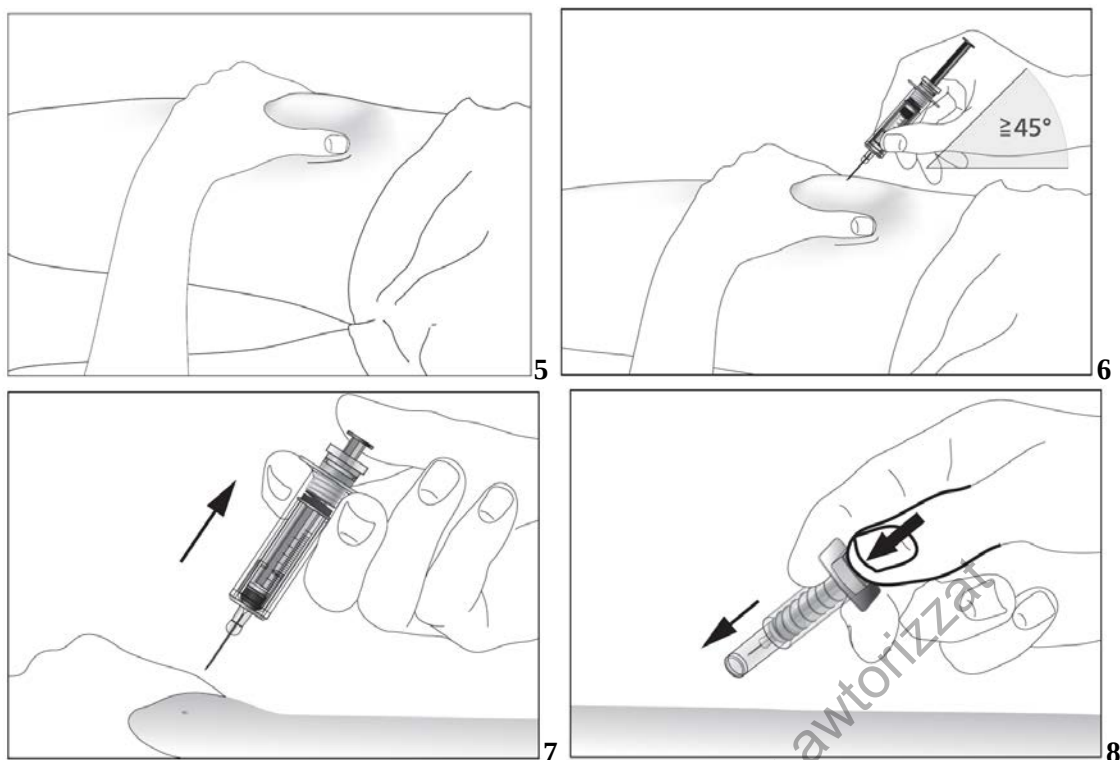


Jekk xi hadd iehor qed jinjetta, jista' wkoll juża in-naħa ta' wara ta' idejk (ara stampa 4).

Tajjeb li kuljum tibdel is-sit fejn tingħata l-injezzjoni sabiex tnaqqas ir-riskju ta' uġiġh f'xi sit partikolari.

Kif nagħti l-injezzjoni lili nnifsi?

1. Iddisinfetta l-ġilda billi tuża msielah tal-akohol u oqros il-ġilda bejn sebgħek il-kbir u sebgħek il-werrej, mingħajr ma tagħfas (ara stampa 5)
2. Dahhal il-labra għal kollox fil-ġilda kif urewk l-infermiera jew it-tabib tiegħek (ara stampa 6).
3. Iġbed il-plaġer tas-siringa kemm kemm sabiex tara li ma ttaqbitx xi vina jew arterja. Jekk tara d-demmi fis-siringa, nehhi l-labra u erġa' dahhalha f'post iehor.
4. Injetta l-likwidu bil-mod u bl-istess ritmu, filwaqt li dejjem iżżomm il-ġilda maqrusa.
5. Injetta biss id-doża preskritta mit-tabib tiegħek.
6. Nehhi s-siringa mis-sit tal-injezzjoni filwaqt li iżżomm sebgħak fuq il-plaġer (ara stampa 7). Dawwar il-labra lil hemm minnek u minn persuni oħrajn u attiva t-tagħmir tas-sigurtà billi tagħfas b'mod sod il-plaġer (ara stampa 8). Se tisma "klikk", li tikkonferma l-attivazzjoni tat-tagħmir tas-sigurtà. Il-labra se tinkesa mis-sleeve protettiva biex b'hekk ma tkunx tista' tniġgeż lilek innifsek.



Ftakar

Jekk għandek xi problemi, jekk jogħġbok tibżax issaqsi lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek għal għajjnuna jew parir.

Rimi ta'siringi użati

- It-tagħmir tas-sigurtà ma jippermettix li jsejtnu feriti minhabba li dak li jkun jitniggeż mil-labira, u għalhekk m'hemm bżonn tal-ebda prekawzjonijiet speċjali għar-rimi. Armi s-siringi bit-tagħmir tas-sigurtà skond l-istruzzjonijiet tat-tabib, l-infermiera jew l-ispiżjar tiegħek.

8. It-tagħrif li jmiss qed jinġhata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Biograstim ma fihx l-ebda preservattiv. Minhabba r-riskju potenzjali ta' kontaminazzjoni bil-mikrobi, is-siringi ta' Biograstim iridu jintużaw darba biss.

L-esposizzjoni bi żball għal temperatura ta' friża ma jeffettwax hażin l-istabilità ta' Biograstim.

Biograstim m'għandux jiġi dilwit ma' soluzzjoni ta' sodium chloride. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija hawn taht. Filgrastim dilwit jista' jiġi adsorbit fuq il-ħġieġ jew hwejjeġ tal-plastik hlief meta jiġi dilwit kif imsemmi hawn taht.

Jekk ikun hemm bżonn, Biograstim jista' jiġi dilwit f'soluzzjoni għal infużjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%). Huwa rakkomandat li d-dilwit fl-ebda hin ma jwassal għal konċentrazzjoni finali inqas minn 0.2 MIU (2 µg)/mL. Qabel ma tingħata, is-soluzzjoni trid tiġi spezzjonata viżwalment. Is-soluzzjoni għanha tintuża biss jekk tkun ċara u mingħajr frak. Fejn pazjenti jirċievu soluzzjoni ta' filgrastim dilwita sa konċentrazzjoni inqas minn 1.5 MIU (15 µg)/mL, din trid tiġi miżjuda bl-albumina tas-serum umana (HSA) sabiex il-konċentrazzjoni finali tkun 2 mg/mL. Eżempju: Meta l-volum finali tal-injezzjoni huwa 20 mL, id-dożi kollha ta' filgrastim li fihom inqas minn 30 MIU (300 µg) iridu jinġhataw b'0.2 mL soluzzjoni ta' 20% albumina umana miżjuda. Meta jiġi dilwit go soluzzjoni għal infużjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%), Biograstim huwa kompatibbli mal-ħġieġ u varji tipi ta' plastik, fosthom il-PVC, polyolefin (co-polymer ta' polypropylene u polyethylene) u polypropylene.

Wara d-dilwit: Stabilità kimika u fizika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita kienet dimostrata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C. Minn aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-perjodu u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel l-użu huma r-responsabilità ta' min jużah u normalment ma jkunx ta' iktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C - 8°C, sa kemm rrikostituzzjoni ma sseħx f'kundizzjonijiet kontrollati u validati asettingatament.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati