

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă sau perfuzabilă conține 60 milioane unități internaționale [MUI] (600 µg) de filgrastim.

Fiecare seringă preumplută conține 30 MUI (300 µg) de filgrastim în 0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Filgrastim (factor uman de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite metionil recombinant) este produs pe *Escherichia coli* K802 prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține 50 mg de sorbitol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Biograstim este indicat pentru reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică stabilită pentru tumori maligne (cu excepția leucemiei granulocitare cronice și a sindroamelor mielodisplazice) și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienți care urmează terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă considerată a avea un risc crescut de neutropenie severă prelungită. Siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare la adulții și copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Biograstim este indicat pentru mobilizarea celulelor progenitoare sanguine periferice (CPSP).

La pacienții, copii sau adulți, cu neutropenie congenitală severă, ciclică sau idiopatică cu un număr absolut de neutrofile (NAN) de $\leq 0,5 \times 10^9/l$ și antecedente de infecții severe sau recurente, administrarea îndelungată de Biograstim este indicată pentru a crește numărul absolut de neutrofile și pentru a reduce incidența și durata evenimentelor legate de infecții.

Biograstim este indicat pentru tratarea neutropeniei persistente (NAN mai mic sau egal cu $1,0 \times 10^9/l$) la pacienții cu infecție HIV avansată, în scopul de a reduce riscul infecțiilor bacteriene atunci când alte opțiuni de tratare a neutropeniei sunt neadecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Cerințe speciale

Terapia cu filgrastim trebuie recomandată doar în colaborare cu un centru oncologic care are experiență în tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și hematologie și deține

facilitățile de diagnosticare necesare. Procedurile de mobilizare și afereză trebuie efectuate în colaborare cu un centru hemato-oncologic cu suficientă experiență în acest domeniu și în care monitorizarea celulelor progenitoare hematopoietice poate fi efectuată corect.

Chimioterapia citotoxică stabilită

Doza recomandată de filgrastim este de 0,5 MUI (5 µg)/kg și zi. Doza de filgrastim nu trebuie administrată la mai puțin de 24 ore după chimioterapia citotoxică. Filgrastim poate fi administrat sub formă de injecție subcutanată zilnic sau perfuzie intravenoasă zilnic diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %) administrată timp de 30 minute (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni de diluare).

Calea subcutanată este preferată în cele mai multe cazuri. În studii privind administrarea unei singure doze, există dovezi că introducerea intravenoasă poate scurta durata efectului. În cazul administrării de doze repetate, relevanța clinică a acestei observații nu este clară. Alegerea căii de administrare ar trebui să depindă de circumstanța clinică individuală. În studiile clinice randomizate, s-a folosit o doză subcutanată de 23 MUI (230 µg)/m² și zi (4,0 la 8,4 µg/kg și zi).

Doza zilnică cu filgrastim trebuie continuată până când s-a depășit numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse, iar numărul de neutrofile a revenit în limitele normale. În urma chimioterapiei stabilite pentru tumori solide, limfoame și leucemii limfoide, se așteaptă ca durata tratamentului necesar pentru a îndeplini aceste criterii să fie de până la 14 zile. În urma tratamentului de inducție și consolidare pentru leucemie mieloidă acută, durata tratamentului poate fi substanțial mai lungă (până la 38 zile), în funcție de tipul, doza și schema chimioterapiei citotoxice folosite.

La pacienții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, o creștere tranzitorie a numărului de neutrofile este observată de obicei după 1 sau 2 zile de la inițierea terapiei cu filgrastim. Totuși, pentru un răspuns terapeutic susținut, terapia cu filgrastim nu trebuie întreruptă înainte ca numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse să fi fost depășit, iar numărul de neutrofile să fi ajuns în intervalul normal. Nu se recomandă întreruperea prematură a terapiei cu filgrastim înainte de timpul atingerii numărului minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse.

La pacienții tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă

Doza inițială de filgrastim recomandată este de 1,0 MUI (10 µg)/kg și zi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute sau 24 ore sau de 1,0 MUI (10 µg)/kg și zi administrată sub formă de perfuzie subcutanată continuă cu durata de 24 ore. Filgrastimul trebuie diluat în 20 ml soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %) (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni de diluare).

Prima doză de filgrastim nu trebuie administrată la mai puțin de 24 ore după chimioterapia citotoxică și în 24 ore de la infuzia de măduvă.

Odată ce numărul minim de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, doza zilnică de filgrastim trebuie stabilită treptat în funcție de răspunsul neutrofilelor, după cum urmează:

Numărul de neutrofile	Ajustarea dozei de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l pentru 3 zile consecutiv	Reducere la 0,5 MUI (5 µg)/kg și zi
Apoi, dacă NAN rămâne > 1,0 x 10 ⁹ /l pentru încă 3 zile consecutiv	Întreruperea administrării filgrastimului
Dacă NAN scade la < 1,0 x 10 ⁹ /l în timpul perioadei de tratament, doza de filgrastim trebuie crescută din nou conform pașilor de mai sus	

Pentru mobilizarea CPSP la pacienții care urmează o terapie mielosupresivă sau mieloablativă urmată de transplant de celule progenitoare periferice autologe

Pentru mobilizarea CPSP, doza recomandată de filgrastim utilizat singur este de 1,0 MUI (10 µg)/kg și zi sub formă de perfuzie continuă subcutanată cu durata de 24 ore sau o singură injecție subcutanată zilnic timp de 5-7 zile consecutiv. Pentru perfuzare, filgrastim trebuie diluat în 20 ml soluție perfuzabilă de glucoză

50 mg/ml (5 %) (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni de diluare). Distribuția leucaferezei: 1 sau 2 leucafereze în zilele 5 și 6 sunt de obicei suficiente. În alte circumstanțe, pot fi necesare leucafereze suplimentare. Administrarea filgrastimului trebuie menținută până la ultima leucafereză.

Doza recomandată de filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă este de 0,5 MUI (5 µg)/kg și zi administrată zilnic prin injecție subcutanată din prima zi după terminarea chimioterapiei până când numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. Leucafereza trebuie efectuată în timpul perioadei în care NAN crește de la $< 0,5 \times 10^9/l$ la $> 5,0 \times 10^9/l$. Pentru pacienții care nu au urmat chimioterapie extensivă, este suficientă adesea o singură leucafereză. În alte circumstanțe, sunt recomandate leucafereze suplimentare.

Pentru mobilizarea CPSP la donatori normali înainte de transplantul de celule progenitoare periferice autologe

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, filgrastim trebuie administrat în doză de 1,0 MUI (10 µg)/kg și zi, subcutanat, timp de 4-5 zile consecutiv. Leucafereza trebuie începută în ziua 5 și continuată până în ziua 6 dacă este necesar pentru a colecta 4×10^6 CD34⁺ celule/kg greutate primitor.

La pacienții cu neutropenie cronică severă (NCS)

Neutropenie congenitală

Doza inițială recomandată este de 1,2 MUI (12 µg)/kg și zi, subcutanat, în doză unică sau doze divizate.

Neutropenie ciclică sau idiopatică

Doza inițială recomandată este de 0,5 MUI (5 µg)/kg și zi, subcutanat, în doză unică sau doze divizate.

Ajustarea dozei

Filgrastim trebuie administrat zilnic, prin injecție subcutanată până când numărul de neutrofile a atins și poate fi menținut la mai mult de $1,5 \times 10^9/l$. Când s-a obținut răspunsul, trebuie stabilită doza minimă eficientă care trebuie să mențină această valoare. Administrarea zilnică pe termen lung este necesară pentru a obține un număr de neutrofile adecvat. După una sau două săptămâni de terapie, doza inițială poate fi dublată sau redusă la jumătate în funcție de răspunsul pacientului. Ulterior, doza poate fi ajustată individual la intervale de 1-2 săptămâni pentru a menține numărul mediu de neutrofile între $1,5 \times 10^9/l$ și $10 \times 10^9/l$. O schemă de creștere mai rapidă a dozei poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă infecții severe. În studiile clinice, 97 % dintre pacienții care au răspuns au avut un răspuns complet la doze de $\leq 2,4$ MUI (24 µg)/kg și zi. Nu s-a stabilit siguranța pe termen lung a administrării filgrastimului în doze de peste 2,4 MUI (24 µg)/kg și zi la pacienții cu NCS.

La pacienții infectați cu HIV

Pentru remiterea neutropeniei

Doza inițială de filgrastim recomandată este de 0,1 MUI (1 µg)/kg și zi administrată zilnic prin injecție subcutanată cu creștere treptată până la maximum 0,4 MUI (4 µg)/kg și zi până se ajunge la un număr normal de neutrofile care poate fi menținut (NAN $> 2,0 \times 10^9/l$). În studii clinice, > 90 % dintre pacienți au răspuns la aceste doze, determinând remiterea neutropeniei într-o perioadă mediană de 2 zile.

La un număr mai mic de pacienți (< 10 %), au fost necesare doze de până la 1,0 MUI (10 µg)/kg și zi pentru remiterea neutropeniei.

Pentru menținerea unui număr normal de neutrofile

Când neutropenia s-a remis, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține un număr normal de neutrofile. Se recomandă ajustarea dozei inițiale prin administrarea la intervale de două zile a dozei zilnice de 30 MUI (300 µg) pe zi prin injecție subcutanată. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei, în funcție de NAN-ul pacientului, pentru a menține numărul de neutrofile la $> 2,0 \times 10^9/l$. În studii clinice, au fost necesare doze de 30 MUI (300 µg) pe zi de la 1 la 7 zile pe săptămână pentru a menține NAN $> 2,0 \times 10^9/l$.

cu mediana frecvenței dozei de 3 zile pe săptămână. Administrarea pe termen lung poate fi necesară pentru menținerea $\text{NAN} > 2,0 \times 10^9/\text{l}$.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Studiile clinice cu filgrastim au inclus un număr mic de pacienți vârstnici, însă nu s-au efectuat studii speciale la această grupă, prin urmare nu pot fi făcute recomandări specifice de dozaj.

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică

Studiile cu filgrastim la pacienți cu insuficiență renală și hepatică severe demonstrează că prezintă un profil farmacocinetic și farmacodinamic similar cu cel observat la subiecții normali. Ajustarea dozei nu este necesară în aceste circumstanțe.

Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de NCS și cancer

Șaizeci și cinci de procente dintre pacienți studiați în programul de testare NCS aveau sub 18 ani.

Eficacitatea tratamentului a fost clară pentru acest grup de vârstă, dintre care majoritatea pacienților cu neutropenie congenitală. Nu au existat diferențe în profilele de siguranță pentru pacienții copii și adolescenți tratați pentru neutropenie cronică severă.

Date din studii clinice la pacienții copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulți, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Recomandările de dozaj la pacienții copii și adolescenți sunt aceleași ca cele pentru adulți cărora li se administrează chimioterapie citotoxică mielosupresivă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Filgrastim nu trebuie folosit pentru a crește doza de chimioterapie citotoxice peste regimurile de doză stabilite (vezi mai jos).

Filgrastim nu trebuie administrat la pacienți cu neutropenie congenitală severă (sindromul Kostman) cu anomalii citogenetice (vezi mai jos).

Precauții speciale la pacienți cu leucemie mieloblastică acută

Creșterea celulelor maligne

Factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite poate promova creșterea celulelor mieloide *in vitro*, efecte similare putând fi, de asemenea, observate la unele celule non-mieloide *in vitro*.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea filgrastimului la pacienți cu sindrom mielodisplazic sau leucemie granulocitară cronică. Prin urmare, filgrastim nu este indicat pentru utilizare în aceste condiții. Se recomandă atenție deosebită pentru diagnosticul diferențial al transformării blastice a leucemiei granulocitare cronice de leucemia mieloblastică acută (LMA).

Având în vedere datele limitate de siguranță și eficacitate la pacienții cu LMA secundară, filgrastim trebuie administrat cu precauție.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienții cu LMA *de novo* cu vârstă < 55 ani cu date citogenetice cu prognostic bun [t(8;21), t(15;17), și inv(16)].

Alte precauții speciale

Monitorizarea densității oaselor poate fi indicată la pacienții cu osteopatii osteoporotice care au urmat terapie continuă cu filgrastim peste 6 luni.

După administrarea G-CSF, au fost raportate reacții adverse pulmonare rare, în special pneumonie interstițială. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot fi expuși unui risc crescut. Semnele pulmonare incipiente sunt tusea, febra și dispneea, asociate cu semne radiologice de infiltrate pulmonare, iar deteriorarea funcției plămânilor poate fi semn preliminar al sindromului de detresă respiratorie la adulți (SDRA). Filgrastim trebuie întrerupt, în aceste cazuri fiind necesar un tratament adecvat.

După administrarea de G-CSF s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme și hemoconcentrație. Pacienții care au dezvoltat simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să li se administreze tratament simptomatic standard, care poate necesita utilizarea măsurilor de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Precauții speciale la pacienții cu cancer

Leucocitoza

Un număr de globule albe de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare a fost observat la mai puțin de 5 % dintre pacienții cărora li s-a administrat filgrastim în doze mai mari de 0,3 MUI/kg și zi ($3 \mu g/kg$ și zi). Nu au fost raportate reacții adverse atribuibile direct acestui grad de leucocitoză. Cu toate acestea, având în vedere riscurile potențiale asociate cu leucocitoză severă, trebuie efectuată o numărătoare a leucocitelor la intervale regulate în timpul terapiei cu filgrastim. Dacă numărul de leucocite depășește $50 \times 10^9/l$ după atingerea numărului minim așteptat la care nu apar reacții adverse, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă imediat. Cu toate acestea, în timpul perioadei de administrare a filgrastimului pentru mobilizarea CPSP, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă sau dozajul său trebuie redus dacă numărul de leucocite crește $> 70 \times 10^9/l$.

Riscurile asociate cu doze crescute de chimioterapice

Sunt necesare precauții speciale în tratarea pacienților cu doze mari de chimioterapie, deoarece nu s-a demonstrat îmbunătățirea evoluției tumorilor, iar dozele crescute de chimioterapice pot duce la toxicități crescute, inclusiv efecte cardiace, pulmonare, neurologice și dermatologice (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al chimioterapicelor specifice folosite).

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia datorate chimioterapiei mielosupresive. Datorită potențialului de a fi tratat cu doze mai mari de chimioterapie (de exemplu doze complete în schema prescrisă), pacientul se poate supune unui risc mai mare de trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Sunt necesare precauții speciale atunci când se administrează în monoterapie sau în asociere chimioterapice despre care se știe că pot cauza trombocitopenie severă.

Utilizarea CPSP mobilizate de filgrastim a demonstrat că reduce gravitatea și durata trombocitopeniei determinată de chimioterapia mielosupresivă sau mieloablativă.

Alte precauții speciale

Nu au fost studiate efectele filgrastimului la pacienții cu celule progenitoare mieloides reduse substanțial. Filgrastimul acționează în principal pe precursorii neutrofilelor pentru a-și exercita efectul de creștere a numărului de neutrofile. Prin urmare, la pacienții cu număr redus de precursori, răspunsul neutrofilelor poate fi diminuat (cum sunt cei tratați cu radioterapie pe suprafețe mari sau chimioterapie intensă sau cei cu tumori infiltrate în măduva osoasă).

Au existat raportări cu privire la boala grea contra gazdă (BGcG) și decese la pacienții cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 5.1).

Activitate hematopoietică crescută a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu rezultate pozitive tranzitorii la explorarea imagistică a sistemului osos. Aceasta va trebuie luată în considerare atunci când sunt interpretate rezultatele explorării imagistice a sistemului osos.

Precauții speciale la pacienții la care se efectuează mobilizarea celulelor progenitoare periferice

Mobilizarea

Nu există niciun fel de comparații randomizate prospective pentru cele două metode recomandate de mobilizare (filgrastim în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie mielosupresivă) în cadrul aceleiași populații de pacienți. Gradul de variabilitate al numărului mediu de celule CD34⁺ între pacienți și între testele de laborator arată că este dificilă o comparație directă între studii diferite. În consecință, este dificil de recomandat o metodă optimă. Alegerea metodei mobilizării trebuie făcută în raport cu obiectivele generale ale tratamentului pentru fiecare pacient în parte.

Expunere anterioară la citotoxice

Pacienții care au efectuat terapie mielosupresivă foarte intensă pot să nu prezinte suficientă mobilizare a CPSP pentru a atinge numărul minim ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg) sau accelerarea refacerii trombocitelor în aceeași măsură.

Unele citotoxice prezintă toxicitate specială față de efectivul de celule hematopoietice progenitoare și pot afecta mobilizarea acestor celule. Medicamente cum sunt melfalanul, carmustina (BCNU) sau carboplatina, pot reduce producția de celule progenitoare când sunt administrate pe perioade prelungite înaintea încercărilor de mobilizare a acestora. Totuși, administrarea de melfalan, carboplatină sau BCNU în asociere cu filgrastim s-a dovedit a fi eficace în mobilizarea progenitorilor. Când se intenționează un transplant de celule progenitoare se recomandă planificarea procedurii de mobilizare a celulelor stem încă de la începutul tratamentului pacientului. La astfel de pacienți, o atenție deosebită trebuie acordată numărului de celule progenitoare mobilizate înainte de administrarea de chimioterapie în doză mare. Dacă rezultatele sunt inadecvate, conform criteriilor menționate mai sus, trebuie avute în vedere tratamente alternative, care nu implică suport de celule progenitoare.

Estimarea producției de celule progenitoare

La estimarea numărului de celule progenitoare recoltate de la pacienții tratați cu filgrastim, o atenție deosebită trebuie acordată metodei de cuantificare. Rezultatele analizei citometrice de flux a numărului de celule CD34⁺ variază în funcție de metoda folosită și, în consecință, estimările numerice bazate pe studii în alte laboratoare trebuie interpretate cu atenție.

Analiza statistică a relației între numărul de celule CD34⁺ reinfuzate și rata de refacere a trombocitelor după chimioterapie în doze mari indică o relație complexă, dar continuă.

Recomandarea unei producții minime de $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg se bazează pe datele publicate, care demonstrează o reconstrucție hematologică adecvată. Producțiile în exces față de această producție minimă par a fi corelate cu o recuperare mai rapidă, cele mai mici cu o recuperare mai lentă.

Precauții speciale la donatorii sănătoși la care se efectuează mobilizarea celulelor progenitoare periferice

Mobilizarea CPSP nu generează un avantaj clinic direct la donatorii sănătoși și trebuie folosită doar în scopul transplantului de celule stem alogene.

Mobilizarea CPSP se va avea în vedere numai la donatorii care îndeplinesc criteriile de eligibilitate normale clinice și de laborator pentru donarea de celule stem. O atenție deosebită trebuie acordată valorilor hematologice și bolilor infecțioase.

Siguranța și eficacitatea filgrastimului nu au fost evaluate la donatorii sănătoși cu vârsta < 16 sau > 60 de ani.

După administrarea de filgrastim și leucafereză a fost observată trombocitopenie tranzitorie (trombocite < $100 \times 10^9/l$) la 35 % din pacienții studiați. Dintre aceștia, în două cazuri s-a raportat un număr de trombocite < $50 \times 10^9/l$, atribuit leucaferezei.

Dacă este necesară mai mult de o leucafereză, o atenție deosebită trebuie acordată donatorilor cu număr de trombocite < $100 \times 10^9/l$ înaintea efectuării leucaferezei; în general, nu se va efectua afareza dacă numărul de trombocite este < $75 \times 10^9/l$.

Nu se va efectua leucafereză la donatorii tratați cu anticoagulante sau care suferă de anomalii cunoscute ale hemostazei.

Administrarea de filgrastim trebuie întreruptă sau dozajul va fi redus dacă numărul de leucocite crește $> 70 \times 10^9/l$.

Donatorii cărora li se administrează G-CSF pentru mobilizarea CPSP trebuie monitorizați până când indicii hematologici revin la normal.

La donatorii sănătoși s-au observat modificări citogenice tranzitorii în urma folosirii G-CSF. Nu se cunoaște importanța acestor modificări privind dezvoltarea malignității hematologice. Monitorizarea pe termen lung a donatorilor în ceea ce privește siguranța este în curs de desfășurare. Nu poate fi exclus riscul dezvoltării unei clone mieloid maligne. Se recomandă ca centrul de afereză să țină o evidență și să efectueze o supraveghere sistematică a donatorilor de celule stem pe o perioadă de cel puțin 10 ani, pentru a asigura monitorizarea siguranței pe termen lung.

După administrarea de G-CSF, la donatorii sănătoși și la pacienți s-au raportat cazuri frecvente, dar în general asimptomatice, de splenomegalie, și cazuri foarte rare de ruptură splenică. Câteva dintre cazurile de rupturi de splină au fost fatale. În consecință, mărimea splinei trebuie atent monitorizată (de exemplu: examinare clinică, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie luat în considerare în cazul donatorilor și/sau pacienților care se plâng de dureri în partea stângă a etajului abdominal superior sau dureri de umăr.

La donatorii sănătoși, evenimente adverse pulmonare (hemoptizie, hemoragie pulmonară, infiltrate pulmonare, dispnee și hipoxie) s-au raportat foarte rar în experiența după punerea medicamentului pe piață. În cazul în care evenimentelor adverse pulmonare sunt suspectate sau confirmate, trebuie luate în considerare întreruperea tratamentului cu filgrastim și acordarea asistenței medicale corespunzătoare.

Precauții speciale la primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim

Datele actuale indică faptul că interacțiunile imunologice dintre grefele CPSP alogene și primitor pot fi asociate cu un risc crescut de BGcG acute și cronice, comparativ cu transplantul de măduvă osoasă.

Precauții speciale la pacienții cu NCS

Numărul de celule sangvine

Numărul de trombocite trebuie atent monitorizat, în special în timpul primelor câteva săptămâni de terapie cu filgrastim. Trebuie avută în vedere întreruperea intermitentă sau micșorarea dozei de filgrastim la pacienții care dezvoltă trombocitopenie, adică număr de trombocite constant $< 100000/mm^3$.

Pot apărea și alte modificări ale celulelor sangvine, inclusiv anemie și creștere tranzitorie a progenitorilor mieloidi, care necesită monitorizarea atentă a numărului de celule.

Transformarea în leucemie sau sindrom mielodisplazic

Trebuie acordată atenție deosebită în diagnosticarea neutropeniilor cronice severe pentru a le deosebi de alte tulburări hematopoietice, cum sunt anemia aplastică, mielodisplazia și leucemia mieloidă. Înainte de tratament trebuie efectuată o hemogramă completă cu formula leucocitară numărând trombocitele și o evaluare a morfologiei măduvei osoase și cariotipului.

S-a observat o frecvență mică (aproximativ 3 %) a sindroamelor mielodisplazice (SMD) sau a leucemiei la pacienții din studiile clinice cu NCS tratați cu filgrastim. Această observație s-a făcut numai la pacienții cu neutropenie congenitală. SMD și leucemia sunt complicații naturale ale bolii și sunt într-o relație nesigură cu terapia cu filgrastim. Un subgrup de aproximativ 12 % dintre pacienții cărora li s-a făcut o evaluare citogenetică normală inițial au prezentat ulterior anomalii, inclusiv monosomie 7, la evaluările repetate de rutină. Dacă pacienții cu SCN dezvoltă anomalii citogenetice, riscurile și beneficiile continuării tratamentului cu filgrastim trebuie evaluate atent; administrarea de filgrastim trebuie întreruptă în cazul apariției SMD sau a

leucemiei. În prezent, nu se cunoaște cu exactitate dacă tratamentul pe termen lung la pacienții cu SCN predispune pacienții la anomalii citogenetice, SMD sau leucemie. Este recomandabilă efectuarea unor examinări morfologice și citogenetice ale măduvei osoase la pacienți, la intervale regulate (aproximativ la intervale de 12 luni).

Alte precauții speciale

Trebuie excluse cauzele neutropeniei tranzitorii, cum sunt infecțiile virale.

Mărirea splinei este un efect direct al tratamentului cu filgrastim. Treizeci și unu procente (31 %) dintre pacienții studiați au fost înregistrați ca având splenomegalie palpabilă. Creșteri în volum, măsurate radiologic, au apărut la începutul terapiei cu filgrastim și au tins către stagnare. Reducerile dozelor s-au dovedit a încetini sau stopa progresia măririi splenice și la 3 % dintre pacienți a fost necesară o splenectomie. Mărimea splinei trebuie evaluată regulat. Palparea abdominală este suficientă pentru detectarea creșterilor anormale ale volumului splenic.

Hematuria/proteinuria a fost observată la un număr mic de pacienți. Trebuie efectuate analize de urină regulate pentru a monitoriza acest eveniment.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea la nou-născuți și la pacienții cu neutropenie autoimună.

Precauții speciale la pacienții infectați cu HIV

Numărul de celule sangvine

NAN trebuie atent monitorizat, în special în timpul primelor câteva săptămâni de terapie cu filgrastim. Unii pacienți pot răspunde foarte rapid și printr-o creștere considerabilă a numărului neutrofilelor în urma dozei inițiale de filgrastim. Este recomandat ca NAN să fie măsurat zilnic, în primele 2-3 zile de administrare a filgrastimului. Ulterior, este recomandat ca NAN să fie măsurat cel puțin de două ori pe săptămână în primele două săptămâni și apoi o dată pe săptămână sau la două săptămâni în timpul terapiei de întreținere. În timpul administrării la intervale de două zile de doze de 30 MUI (300 µg) pe zi de filgrastim, pot apărea fluctuații mari în valoarea NAN a pacientului în timp. La pacient, pentru a determina valoarea minimă a NAN sau valoarea minimă a NAN la care nu apar reacții adverse, se recomandă ca probele de sânge să fie recoltate pentru determinarea NAN imediat înaintea oricărei administrări programate de filgrastim.

Riscul asociat cu dozele crescute de medicamente mielosupresive

Tratamentul cu filgrastim în monoterapie nu exclude trombocitopenia și anemia datorată medicamentelor mielosupresive. Ca rezultat al posibilității de a li se administra doze crescute sau un număr mai mare din aceste medicamente în timpul terapiei cu filgrastim, pacienții pot fi expuși unui risc mai mare de a dezvolta trombocitopenie și anemie. Este recomandată monitorizarea regulată a numărului de celule sangvine (vezi mai sus).

Infecții și afecțiuni maligne care determină mielosupresie

Neutropenia poate fi determinată de infecții oportuniste ale măduvei osoase cum sunt cele determinate de complexul *Mycobacterium avium* sau afecțiuni maligne cum este limfomul. La pacienții cu infecții ale măduvei osoase sau afecțiuni maligne, trebuie luată în considerare terapia adecvată pentru tratarea condiției respective, pe lângă administrarea de filgrastim pentru tratarea neutropeniei. Nu s-au stabilit efectele filgrastimului în neutropenia cauzată de infecții ale măduvei osoase sau afecțiuni maligne.

Precauții speciale în cazul anemiei falciforme

La pacienți cu anemie falciformă cărora li s-a administrat filgrastim, s-a raportat apariția unor crize de anemie falciformă, în unele cazuri fatale. Medicii trebuie să fie foarte atenți când prescriu filgrastim la pacienții cu anemie falciformă; aceasta se va face numai după o evaluare atentă a potențialelor riscuri și beneficii.

Excipienți

Biograstim conține sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au stabilit pe deplin siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului în aceeași zi în care a fost efectuată chimioterapia citotoxică mielosupresivă. Având în vedere sensibilitatea celulelor mieloides aflate în diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică mielosupresivă, utilizarea filgrastimului nu este recomandată pe o perioadă de 24 ore înainte de și 24 ore după chimioterapie. Date preliminare de la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu filgrastim și 5-Fluorouracil indică faptul că gravitatea neutropeniei poate fi exacerbată.

Interacțiunile posibile cu alți factori de creștere hematopoietici și citokine nu au fost încă investigate în studii clinice.

Deoarece litiul ajută la eliberarea de neutrofile, este posibil să potențeze efectul filgrastimului. Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată în mod specific, nu există dovezi că o asemenea interacțiune ar fi dăunătoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea filgrastimului la femeile gravide. Există raportări în literatura de specialitate care demonstrează că filgrastimului traversează membrana placentară la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Filgrastimul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă filgrastimul se excretă în laptele uman. Excreția filgrastimului în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea, de a continua/întrerupe tratamentul cu filgrastim trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu filgrastim pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Filgrastim are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacientul prezintă oboseală, se recomandă prudență atunci când conduce vehicule sau folosește utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul studiilor clinice, 541 pacienți cu cancer și 188 voluntari sănătoși au fost expuși la Biograstim. Profilul de siguranță al Biograstim observat în aceste studii clinice a fost concordant cu cel raportat la produsele de referință folosite în aceste studii.

Dacă tratamentul este administrat cu întârziere, s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sindromul de permeabilitate capilară care poate pune viața în pericol, la pacienții neoplazici la care se utilizează chimioterapie și la donatorii sănătoși la care se efectuează mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic, după administrarea de G-CSF; vezi pct. 4.4 și subpct. „Descrierea anumitor reacții adverse” de la pct. 4.8.

Conform documentației publicate, în timpul tratamentului cu filgrastim s-au observat următoarele reacții adverse, cu următoarele frecvențe.

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele date de frecvență:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

La pacienții cu cancer

În studiile clinice, reacțiile adverse cele mai frecvente atribuite filgrastimului în dozele recomandate au fost dureri musculoscheletice ușoare sau moderate la 10 % și severe la 3 % dintre pacienți. Durerile musculoscheletice sunt, în general, controlate cu analgezicele obișnuite. Reacțiile adverse mai puțin frecvente includ anomalii urinare, de obicei disurie ușoară sau moderată.

În studii clinice placebo-controlate, randomizate, filgrastimul nu a crescut incidența reacțiilor adverse asociate cu chimioterapia citotoxică. Reacțiile adverse raportate cu frecvență egală la pacienții tratați cu filgrastim și chimioterapie sau placebo și chimioterapie au inclus greață și vărsături, alopecie, diaree, oboseală, anorexie, mucozită, migrene, tuse, erupții cutanate tranzitorii, dureri toracice, slăbiciune generalizată, durere faringiană, constipație și dureri nespecificate.

Creșteri reversibile, dependente de doză, de regulă, ușoare sau moderate ale valorilor lactat-dehidrogenazei (LDH), fosfatazei alcaline, acidului uric seric și gama-glutamyl transpeptidazei (GGT) au fost înregistrate la aproximativ 50 %, 35 %, 25 %, respectiv 10 % dintre pacienții tratați cu filgrastim în dozele recomandate.

Ocazional, au fost raportate scăderi tranzitorii ale presiunii sangvine, care nu au necesitat tratament clinic.

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și decese la pacienții cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 5.1).

La pacienții tratați cu doze mari de chimioterapice urmat de transplant de măduvă osoasă autologă s-au raportat ocazional tulburări vasculare, inclusiv afecțiuni veno-ocluzive și tulburări volemice. Nu s-a stabilit o legătură cauzală cu administrarea de filgrastim.

La pacienții tratați cu filgrastim s-au raportat evenimente foarte rare de vasculită cutanată. Nu se cunoaște mecanismul apariției vasculitei la acești pacienți.

Apariția sindromului Sweet (dermatoză febrilă acută) a fost raportată ocazional. Cu toate acestea, deoarece un procent semnificativ din acești pacienți sufereau de leucemie, o condiție asociată cu sindromul Sweet, nu s-a stabilit o relație cauzală cu filgrastimul.

În cazuri individuale, s-a observat exacerbarea poliartritei reumatoide.

S-a raportat pseudogută la pacienții cu cancer cărora li s-a administrat filgrastim.

S-au raportat rare reacții adverse pulmonare, incluzând pneumonie interstițială, edem pulmonar și infiltrate pulmonare, în unele cazuri evoluând spre insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie la adulți (ARDS), care pot fi fatale (vezi pct. 4.4).

Reacții alergice: La pacienții tratați cu filgrastim, s-au raportat reacții de tip alergic, incluzând anafilaxie, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, edem angioneurotic, dispnee și hipotensiune arterială, apărând în cazul tratamentului inițial sau al tratamentelor ulterioare. În general, aceste raportări au fost mai frecvente după administrare intravenoasă. În unele cazuri, simptomele au reapărut cu întârziere, sugerând o relație cauzală. La pacienții care prezintă o reacție alergică gravă, tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt definitiv.

Au fost raportate cazuri izolate de crize de anemie falciformă la pacienți cu anemie falciformă (vezi pct. 4.4).

Clase de organe, aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Foarte frecvente	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline, LDH-ului, acidului uric
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	Cefalee
<i>Tulburări vasculare</i>	Rare	Tulburări vasculare
	Mai puțin frecvente	Sindrom de permeabilitate capilară*
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Frecvente	Tuse, dureri faringiene
	Foarte rare	Infiltrate pulmonare
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Constipația, anorexie, diaree, mucozită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Foarte frecvente	Creșterea valorilor GGT
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	Alopecie, erupții cutanate tranzitorii
	Foarte rare	Sindromul Sweet, vasculită cutanată
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Foarte frecvente	Dureri toracice, dureri musculoscheletice
	Foarte rare	Exacerbarea poliartritei reumatoide
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Foarte rare	Anomalii urinare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Frecvente	Fatigabilitate, slăbiciune generalizată
	Mai puțin frecvente	Durere nespecificată
	Foarte rare	Reacții alergice
*Vezi subpct. „Descrierea anumitor reacții adverse” de la pct. 4.8		

Mobilizarea celulelor periferice progenitoare sangvine la donatorii sănătoși

Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost durere musculoscheletică tranzitorie ușoară sau moderată. Leucocitoza (leucocite $> 50 \times 10^9/l$) a fost observată la 41 % dintre donatori, iar trombocitopenia tranzitorie (trombocite $< 100 \times 10^9/l$) la 35 % dintre donatori, în urma leucaferezei și administrării de filgrastim.

La donatorii sănătoși cărora li s-a administrat filgrastim au fost raportate creșteri ușoare, tranzitorii, ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH-ului, SGOT-ului (transaminază glutamic oxaloacetică serică) și acidului uric, fără urmări clinice.

Foarte rar, s-a observat exacerbarea simptomelor artrite.

Foarte rar, s-au raportat simptome sugerând reacții alergice severe.

În studiile cu donori de CPSP s-a raportat cefalee, probabil cauzată de filgrastim.

Cazuri frecvente, în general asimptomatice, de splenomegalie sau ruptură splenică au fost raportate la donatori sănătoși și pacienți în urma administrării de G-CSF-uri (vezi pct. 4.4).

La donatorii sănătoși, evenimente adverse pulmonare (hemoptizie, hemoragie pulmonară, infiltrate pulmonare, dispnee și hipoxie) s-au raportat foarte rar în experiența după punerea medicamentului pe piață (vezi pct. 4.4).

Clase de organe, aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Afecțiuni ale splinei
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline, creșterea valorilor LDH-ului
	Mai puțin frecvente	Creșterea valorilor SGOT, hiperuricemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Sindrom de permeabilitate capilară*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculoscheletice
	Mai puțin frecvente	Exacerbarea poliartritei reumatoide
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Reacții alergice severe
*Vezi subpct. „Descrierea anumitor reacții adverse” de la pct. 4.8		

La pacienții cu NCS

La pacienții cu NCS s-au raportat reacții adverse legate de terapia cu filgrastim; pentru unele dintre ele frecvențele tind să scadă cu timpul.

Cele mai frecvente reacții adverse atribuibile filgrastimului au fost durerea osoasă și dureri musculoscheletice generale.

Alte reacții adverse observate includ mărirea splenică, care poate fi progresivă într-un număr mic de cazuri de trombocitopenie. Cefaleea și diareea au fost raportate la scurt timp după începerea terapiei cu filgrastim, tipic la mai puțin de 10 % dintre pacienți. De asemenea, au fost raportate anemie și epistaxis.

S-au observat creșteri tranzitorii fără simptome clinice ale valorilor serice ale acidului uric, lactat-dehidrogenazei și fosfatazei alcaline. De asemenea, au fost observate scăderi tranzitorii, moderate ale glicemiei.

Reacții adverse posibil legate de terapia cu filgrastim și observate tipic la < 2 % dintre pacienții cu NCS au fost reacții în locul injectării, cefalee, hepatomegalie, artralgie, alopecie, osteoporoză și erupții tranzitorii.

În timpul utilizării de lungă durată, s-a raportat vasculită cutanată la 2 % dintre pacienții cu NCS. Au existat cazuri foarte rare de proteinurie/hematurie.

Clase de organe, aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie, splenomegalie
	Frecvente	Trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Afecțiuni ale splinei
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea glicemiei, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii LDH-ului, hiperuricemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Alopecie, vasculită cutanată, durere la locul injectării, erupții tranzitorii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculoscheletice
	Frecvente	Osteoporoză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Hematurie, proteinurie

La pacienții infectați cu HIV

În studiile clinice, singurele reacții adverse atribuibile constant administrării de filgrastim au fost durerile musculoscheletice, în special dureri osoase ușoare sau moderate și mialgie. Incidența acestor evenimente a fost similară celei raportate la pacienții cu cancer.

Mărirea splenică a fost raportată ca fiind legată de terapia cu filgrastim la < 3 % dintre pacienți. În toate cazurile, aceasta a fost de la ușoară la moderată la examenul fizic, iar evoluția clinică a fost benignă; niciun pacient nu a fost diagnosticat cu hiperplenism și niciun pacient nu a suferit splenectomie. Deoarece mărirea splenică este frecventă la pacienții infectați cu HIV și este prezentă în grade variate la majoritatea pacienților cu SIDA, relația cu tratamentul cu filgrastim este neclară.

Clase de organe, aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Afecțiuni ale splinei
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculoscheletice

Descrierea anumitor reacții adverse

În condițiile de utilizare a G-CSF, în perioada de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de sindrom de permeabilitate capilară. Acestea sau apărut în general la pacienții cu boli maligne avansate, sepsis, care utilizau medicație chimioterapică multiplă sau în cursul aferezei (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

Întreruperea terapiei cu filgrastim determină, de regulă, o scădere cu 50 % a neutrofilelor circulante în decurs de 1-2 zile, cu revenire la valorile normale în 1-7 zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, factori de stimulare a coloniei, codul ATC: L03AA02

Biograstim este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

G-CSF uman este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile funcționale din măduva osoasă. Biograstim, conținând r-metHuG-CSF (filgrastim), determină creșteri marcate ale numărului de neutrofile în sângele periferic în decurs de 24 ore, cu creșteri minore ale numărului monocitelor. La unii pacienți cu NCS, filgrastimul poate determina, de asemenea, o creștere minoră a numărului de eozinofile și bazofile circulante, comparativ cu numărul inițial; unii dintre acești pacienți pot prezenta eozinofilie sau bazofilie înainte de tratament. La dozele recomandate, creșterea numărului de neutrofile este dependentă de doză. Neutrofilele produse ca răspuns la filgrastim prezintă o funcție normală sau crescută, fapt demonstrat de testele funcției chemotactice și fagocitare. După terminarea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50 % în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în 1-7 zile.

Utilizarea filgrastimului la pacienții tratați cu chimioterapie citotoxică duce la reduceri semnificative în incidența, severitatea și durata neutropeniei și a neutropeniei febrile. Tratamentul cu filgrastim reduce în mod semnificativ durata neutropeniei febrile, utilizarea de antibiotice și spitalizarea după chimioterapia de inducție pentru leucemie mielogenă acută sau terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă. Incidența febrei și a infecțiilor documentate nu a fost redusă în niciunul dintre cazuri. Durata febrei nu a fost redusă la pacienții tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă.

Utilizarea filgrastimului, fie în monoterapie, fie după chimioterapie, mobilizează celulele progenitoare hematopoietice în sângele periferic. CPSP-urile autologe pot fi recoltate și infuzate după terapia citotoxică cu doze mari, fie în locul, fie ca supliment al transplantului de măduvă osoasă. Infuzia de CPSP accelerează recuperarea hematopoietică reducând durata riscului de complicații hemoragice și necesarul de transfuzii de trombocite.

Primatorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim prezintă o recuperare hematologică semnificativ mai rapidă, ducând la o scădere semnificativă în timp a recuperării trombocitelor nesusținută prin transfuzii plachetare, în comparație cu transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Un studiu european retrospectiv care a evaluat utilizarea G-CSF după transplantul de măduvă osoasă alogenă la pacienți cu leucemii acute a sugerat o creștere a riscului BGcG, a mortalității legate de tratament (MLT) și a mortalității când s-a administrat G-CSF. Într-un studiu internațional retrospectiv separat, la pacienți cu leucemie mieloidă acută și cronică, nu s-a evidențiat niciun efect asupra riscului de BGcG, MLT și de mortalitate. O meta-analiză a studiilor privind transplantul alogen, incluzând rezultatele a nouă studii clinice prospective randomizate, 8 studii retrospective și un studiu de caz controlat, nu a detectat un efect cu privire la riscurile de BGcG acută, BGcG cronică sau de mortalitate precoce legată de tratament.

Riscul relativ (ÎÎ 95 %) de BGcG și MLT în urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă					
<i>Publicație</i>	<i>Perioada studiului</i>	<i>N</i>	<i>BGcG acută, de gradul II - IV</i>	<i>BGcG cronică</i>	<i>MLT</i>
Meta-analiză	1986 – 2001 ^a	1198	1,08	1,02	0,70

(2003)			(0,87; 1,33)	(0,82; 1,26)	(0,38; 1,31)
Studiu retrospectiv european (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Studiu retrospectiv internațional (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analiza include studii care implică transplantul de măduvă osoasă (MO) în timpul acestei perioade; unele studii au utilizat GM-CSF (factor stimulator al coloniilor de granulocite și macrofage)					
^b Analiza include pacienți cărora li s-a efectuat transplant de măduvă osoasă în timpul acestei perioade					

Înainte de transplantul de CPSP alogene, utilizarea filgrastimului pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali permite recoltarea a 4×10^6 CD34⁺ celule/kg din greutatea corporală a primitorului la majoritatea donatorilor după două leucafereze. Donatorilor sănătoși li se administrează o doză de 10 µg/kg și zi, subcutanat, timp de 4-5 zile consecutiv.

Utilizarea filgrastimului la pacienții, copii sau adulți, cu NCS (neutropenie congenitală, ciclică și idiopatică, severă) induce o creștere susținută a numărului absolut de neutrofile în sângele periferic și o reducere a infecției și a consecințelor.

Utilizarea filgrastimului la pacienții infectați cu HIV menține numărul normal de neutrofile pentru a permite administrarea în dozele recomandate de antivirale și/sau alte medicamente mielosupresive. Nu există dovezi că pacienții infectați cu HIV tratați cu filgrastim prezintă o creștere a replicării HIV.

Similar altor factori de creștere hematopoietici, G-CSFa demonstrat *in vitro* proprietăți stimulatorie asupra celulelor endoteliale umane.

Eficacitatea și siguranța Biograstimului a fost evaluată în studii de fază III, controlate, randomizate, privind cancerul de sân, cancerul pulmonar și limfomul non-hodgkinian. Nu au existat diferențe relevante între Biograstim și medicamentele de referință cu privire la durata neutropeniei severe și incidența neutropeniei febrile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studii încrucișate, randomizate, simplu-orb, cu o singură doză, la 196 voluntari sănătoși, au demonstrat că profilul farmacocinetic al Biograstim este comparabil cu cel al medicamentelor de referință după administrarea subcutanată și intravenoasă.

S-a demonstrat că eliminarea filgrastimului urmează o farmacocinetică de ordinul întâi, atât după administrarea subcutanată, cât și după cea intravenoasă. Timpul de înjumătățire serică prin eliminare al filgrastimului este de aproximativ 3,5 ore, cu un clearancede aproximativ 0,6 ml/min/kg. Perfuzia continuă cu filgrastim pe o perioadă de până la 28 zile, la pacienții care se recuperează în urma transplantului autolog de măduvă osoasă, nu a determinat acumularea medicamentului și nu a modificat timpii de înjumătățire prin eliminare. Există o corelație liniară pozitivă între doza și concentrația serică a filgrastimului, administrat fie intravenos, fie subcutanat. În urma administrării subcutanate a dozelor recomandate, concentrațiile serice s-au menținut peste 10 ng/ml timp de 8 până la 16 ore. Volumul de distribuție în sânge este de aproximativ 150 ml/kg.

La pacienții cu neoplazii, profilul farmacocinetic al Biograstim și al medicamentelor de referință, a fost comparabil după administrare unică și după administrări repetate subcutanate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și toleranța locală.

Datele preclinice din studii convenționale de toxicitate după doze repetate demonstrează efectele farmacologice așteptate, incluzând creșterea numărului de leucocite, hiperplazia mieloidă în măduva osoasă, hematopoieza extramedulară și mărirea splenică.

Nu s-au observat efecte asupra fertilității la șobolani masculi și femele sau asupra gestației la șobolani. Nu există dovezi din studiile la șobolani și iepuri că filgrastimul este teratogen. O incidență crescută a pierderii embrionare a fost observată la iepuri, însă nu s-au observat malformații congenitale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic, glacial
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Biograstim nu trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Filgrastimul diluat poate fi adsorbit pe materiale din sticlă sau plastic, cu excepția cazului în care este diluat după cum este menționat la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz, diluată pentru perfuzie, a fost demonstrată pentru 24 ore la 2 °C – 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută din sticlă tip I cu ac din inox atașat permanent cu sau fără dispozitiv de siguranță pentru a preveni rănirea prin înțepare cu acul și reutilizarea.

Ambalaje conținând 1, 5 sau 10 seringi preumplute cu câte 0,5 ml soluție sau ambalaj colectiv conținând 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute cu câte 0,5 ml soluție.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dacă este necesar, Biograstim poate fi diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %).

Nu se recomandă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MUI (2 µg) per ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de folosire. Trebuie folosite doar soluții limpezi, fără particule.

Pentru pacienții tratați cu filgrastim diluat la concentrații sub 1,5 MUI (15 µg) per ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml.

Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, doza totală de filgrastim mai mică de 30 MUI (300 µg) trebuie administrată cu 0,2 ml din soluția de albumină umană 200 mg/ml (20 %) adăugată.

Atunci când este diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %), Biograstim este compatibil cu sticla și o varietate de materiale din plastic, incluzând PVC, poliolefin (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

Biograstim nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile cu Biograstim sunt de unică folosință.

Expunerea accidentală la temperaturi sub limita de îngheț nu afectează negativ stabilitatea Biograstim.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2008.

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iulie 2013.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă sau perfuzabilă conține 60 milioane unități internaționale [MUI] (600 µg) de filgrastim.

Fiecare seringă preumplută conține 48 MUI (480 µg) de filgrastim în 0,8 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Filgrastim (factor uman de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite metionil recombinant) este produs pe *Escherichia coli* K802 prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține 50 mg de sorbitol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Biograstim este indicat pentru reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică stabilită pentru tumori maligne (cu excepția leucemiei granulocitare cronice și a sindroamelor mielodisplazice) și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienți care urmează terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă considerată a avea un risc crescut de neutropenie severă prelungită. Siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare la adulții și copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Biograstim este indicat pentru mobilizarea celulelor progenitoare sanguine periferice (CPSP).

La pacienții, copii sau adulți, cu neutropenie congenitală severă, ciclică sau idiopatică cu un număr absolut de neutrofile (NAN) de $\leq 0,5 \times 10^9/l$ și antecedente de infecții severe sau recurente, administrarea îndelungată de Biograstim este indicată pentru a crește numărul absolut de neutrofile și pentru a reduce incidența și durata evenimentelor legate de infecții.

Biograstim este indicat pentru tratarea neutropeniei persistente (NAN mai mic sau egal cu $1,0 \times 10^9/l$) la pacienții cu infecție HIV avansată, în scopul de a reduce riscul infecțiilor bacteriene atunci când alte opțiuni de tratare a neutropeniei sunt neadecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Cerințe speciale

Terapia cu filgrastim trebuie recomandată doar în colaborare cu un centru oncologic care are experiență în tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și hematologie și deține

facilitățile de diagnosticare necesare. Procedurile de mobilizare și afereză trebuie efectuate în colaborare cu un centru hemato-oncologic cu suficientă experiență în acest domeniu și în care monitorizarea celulelor progenitoare hematopoietice poate fi efectuată corect.

Chimioterapia citotoxică stabilită

Doza recomandată de filgrastim este de 0,5 MUI (5 µg)/kg și zi. Doza de filgrastim nu trebuie administrată la mai puțin de 24 ore după chimioterapia citotoxică. Filgrastim poate fi administrat sub formă de injecție subcutanată zilnic sau perfuzie intravenoasă zilnic diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %) administrată timp de 30 minute (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni de diluare).

Calea subcutanată este preferată în cele mai multe cazuri. În studii privind administrarea unei singure doze, există dovezi că introducerea intravenoasă poate scurta durata efectului. În cazul administrării de doze repetate, relevanța clinică a acestei observații nu este clară. Alegerea căii de administrare ar trebui să depindă de circumstanța clinică individuală. În studiile clinice randomizate, s-a folosit o doză subcutanată de 23 MUI (230 µg)/m² și zi (4,0 la 8,4 µg/kg și zi).

Doza zilnică cu filgrastim trebuie continuată până când s-a depășit numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse, iar numărul de neutrofile a revenit în limitele normale. În urma chimioterapiei stabilite pentru tumori solide, limfoame și leucemii limfoide, se așteaptă ca durata tratamentului necesar pentru a îndeplini aceste criterii să fie de până la 14 zile. În urma tratamentului de inducție și consolidare pentru leucemie mieloidă acută, durata tratamentului poate fi substanțial mai lungă (până la 38 zile), în funcție de tipul, doza și schema chimioterapiei citotoxice folosite.

La pacienții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, o creștere tranzitorie a numărului de neutrofile este observată de obicei după 1 sau 2 zile de la inițierea terapiei cu filgrastim. Totuși, pentru un răspuns terapeutic susținut, terapia cu filgrastim nu trebuie întreruptă înainte ca numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse să fi fost depășit, iar numărul de neutrofile să fi ajuns în intervalul normal. Nu se recomandă întreruperea prematură a terapiei cu filgrastim înainte de timpul atingerii numărului minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse.

La pacienții tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă

Doza inițială de filgrastim recomandată este de 1,0 MUI (10 µg)/kg și zi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute sau 24 ore sau de 1,0 MUI (10 µg)/kg și zi administrată sub formă de perfuzie subcutanată continuă cu durata de 24 ore. Filgrastimul trebuie diluat în 20 ml soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %) (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni de diluare).

Prima doză de filgrastim nu trebuie administrată la mai puțin de 24 ore după chimioterapia citotoxică și în 24 ore de la infuzia de măduvă.

Odată ce numărul minim de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, doza zilnică de filgrastim trebuie stabilită treptat în funcție de răspunsul neutrofilelor, după cum urmează:

Numărul de neutrofile	Ajustarea dozei de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l pentru 3 zile consecutiv	Reducere la 0,5 MUI (5 µg)/kg și zi
Apoi, dacă NAN rămâne > 1,0 x 10 ⁹ /l pentru încă 3 zile consecutiv	Întreruperea administrării filgrastimului
Dacă NAN scade la < 1,0 x 10 ⁹ /l în timpul perioadei de tratament, doza de filgrastim trebuie crescută din nou conform pașilor de mai sus	

Pentru mobilizarea CPSP la pacienții care urmează o terapie mielosupresivă sau mieloablativă urmată de transplant de celule progenitoare periferice autologe

Pentru mobilizarea CPSP, doza recomandată de filgrastim utilizat singur este de 1,0 MUI (10 µg)/kg și zi sub formă de perfuzie continuă subcutanată cu durata de 24 ore sau o singură injecție subcutanată zilnic timp de 5-7 zile consecutiv. Pentru perfuzare, filgrastim trebuie diluat în 20 ml soluție perfuzabilă de glucoză

50 mg/ml (5 %) (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni de diluare). Distribuția leucaferezei: 1 sau 2 leucafereze în zilele 5 și 6 sunt de obicei suficiente. În alte circumstanțe, pot fi necesare leucafereze suplimentare. Administrarea filgrastimului trebuie menținută până la ultima leucafereză.

Doza recomandată de filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă este de 0,5 MUI (5 µg)/kg și zi administrată zilnic prin injecție subcutanată din prima zi după terminarea chimioterapiei până când numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. Leucafereza trebuie efectuată în timpul perioadei în care NAN crește de la $< 0,5 \times 10^9/l$ la $> 5,0 \times 10^9/l$. Pentru pacienții care nu au urmat chimioterapie extensivă, este suficientă adesea o singură leucafereză. În alte circumstanțe, sunt recomandate leucafereze suplimentare.

Pentru mobilizarea CPSP la donatori normali înainte de transplantul de celule progenitoare periferice autologe

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, filgrastim trebuie administrat în doză de 1,0 MUI (10 µg)/kg și zi, subcutanat, timp de 4-5 zile consecutiv. Leucafereza trebuie începută în ziua 5 și continuată până în ziua 6 dacă este necesar pentru a colecta 4×10^6 CD34⁺ celule/kg greutate primitor.

La pacienții cu neutropenie cronică severă (NCS)

Neutropenie congenitală

Doza inițială recomandată este de 1,2 MUI (12 µg)/kg și zi, subcutanat, în doză unică sau doze divizate.

Neutropenie ciclică sau idiopatică

Doza inițială recomandată este de 0,5 MUI (5 µg)/kg și zi, subcutanat, în doză unică sau doze divizate.

Ajustarea dozei

Filgrastim trebuie administrat zilnic, prin injecție subcutanată până când numărul de neutrofile a atins și poate fi menținut la mai mult de $1,5 \times 10^9/l$. Când s-a obținut răspunsul, trebuie stabilită doza minimă eficientă care trebuie să mențină această valoare. Administrarea zilnică pe termen lung este necesară pentru a obține un număr de neutrofile adecvat. După una sau două săptămâni de terapie, doza inițială poate fi dublată sau redusă la jumătate în funcție de răspunsul pacientului. Ulterior, doza poate fi ajustată individual la intervale de 1-2 săptămâni pentru a menține numărul mediu de neutrofile între $1,5 \times 10^9/l$ și $10 \times 10^9/l$. O schemă de creștere mai rapidă a dozei poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă infecții severe. În studiile clinice, 97 % dintre pacienții care au răspuns au avut un răspuns complet la doze de $\leq 2,4$ MUI (24 µg)/kg și zi. Nu s-a stabilit siguranța pe termen lung a administrării filgrastimului în doze de peste 2,4 MUI (24 µg)/kg și zi la pacienții cu NCS.

La pacienții infectați cu HIV

Pentru remiterea neutropeniei

Doza inițială de filgrastim recomandată este de 0,1 MUI (1 µg)/kg și zi administrată zilnic prin injecție subcutanată cu creștere treptată până la maximum 0,4 MUI (4 µg)/kg și zi până se ajunge la un număr normal de neutrofile care poate fi menținut ($NAN > 2,0 \times 10^9/l$). În studii clinice, > 90 % dintre pacienți au răspuns la aceste doze, determinând remiterea neutropeniei într-o perioadă mediană de 2 zile.

La un număr mai mic de pacienți (< 10 %), au fost necesare doze de până la 1,0 MUI (10 µg)/kg și zi pentru remiterea neutropeniei.

Pentru menținerea unui număr normal de neutrofile

Când neutropenia s-a remis, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține un număr normal de neutrofile. Se recomandă ajustarea dozei inițiale prin administrarea la intervale de două zile a dozei zilnice de 30 MUI (300 µg) pe zi prin injecție subcutanată. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei, în funcție de NAN-ul pacientului, pentru a menține numărul de neutrofile la $> 2,0 \times 10^9/l$. În studii clinice, au fost necesare doze de 30 MUI (300 µg) pe zi de la 1 la 7 zile pe săptămână pentru a menține $NAN > 2,0 \times 10^9/l$.

cu mediana frecvenței dozei de 3 zile pe săptămână. Administrarea pe termen lung poate fi necesară pentru menținerea $\text{NAN} > 2,0 \times 10^9/\text{l}$.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Studiile clinice cu filgrastim au inclus un număr mic de pacienți vârstnici, însă nu s-au efectuat studii speciale la această grupă, prin urmare nu pot fi făcute recomandări specifice de dozaj.

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică

Studiile cu filgrastim la pacienți cu insuficiență renală și hepatică severe demonstrează că prezintă un profil farmacocinetic și farmacodinamic similar cu cel observat la subiecții normali. Ajustarea dozei nu este necesară în aceste circumstanțe.

Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de NCS și cancer

Șaizeci și cinci de procente dintre pacienți studiați în programul de testare NCS aveau sub 18 ani. Eficacitatea tratamentului a fost clară pentru acest grup de vârstă, dintre care majoritatea pacienților cu neutropenie congenitală. Nu au existat diferențe în profilele de siguranță pentru pacienții copii și adolescenți tratați pentru neutropenie cronică severă.

Date din studii clinice la pacienții copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulți, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Recomandările de dozaj la pacienții copii și adolescenți sunt aceleași ca cele pentru adulți cărora li se administrează chimioterapie citotoxică mielosupresivă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Filgrastim nu trebuie folosit pentru a crește doza de chimioterapie citotoxice peste regimurile de doză stabilite (vezi mai jos).

Filgrastim nu trebuie administrat la pacienți cu neutropenie congenitală severă (sindromul Kostman) cu anomalii citogenetice (vezi mai jos).

Precauții speciale la pacienți cu leucemie mieloblastică acută

Creșterea celulelor maligne

Factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite poate promova creșterea celulelor mieloide *in vitro*, efecte similare putând fi, de asemenea, observate la unele celule non-mieloide *in vitro*.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea filgrastimului la pacienți cu sindrom mielodisplazic sau leucemie granulocitară cronică. Prin urmare, filgrastim nu este indicat pentru utilizare în aceste condiții. Se recomandă atenție deosebită pentru diagnosticul diferențial al transformării blastice a leucemiei granulocitare cronice de leucemia mieloblastică acută (LMA).

Având în vedere datele limitate de siguranță și eficacitate la pacienții cu LMA secundară, filgrastim trebuie administrat cu precauție.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienții cu LMA *de novo* cu vârstă < 55 ani cu date citogenetice cu prognostic bun [t(8;21), t(15;17), și inv(16)].

Alte precauții speciale

Monitorizarea densității oaselor poate fi indicată la pacienții cu osteopatii osteoporotice care au urmat terapie continuă cu filgrastim peste 6 luni.

După administrarea G-CSF, au fost raportate reacții adverse pulmonare rare, în special pneumonie interstițială. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot fi expuși unui risc crescut. Semnele pulmonare incipiente sunt tusea, febra și dispneea, asociate cu semne radiologice de infiltrate pulmonare, iar deteriorarea funcției plămânilor poate fi semn preliminar al sindromului de detresă respiratorie la adulți (SDRA). Filgrastim trebuie întrerupt, în aceste cazuri fiind necesar un tratament adecvat.

După administrarea de G-CSF s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme și hemoconcentrație. Pacienții care au dezvoltat simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să li se administreze tratament simptomatic standard, care poate necesita utilizarea măsurilor de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Precauții speciale la pacienții cu cancer

Leucocitoza

Un număr de globule albe de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare a fost observat la mai puțin de 5 % dintre pacienții cărora li s-a administrat filgrastim în doze mai mari de 0,3 MUI/kg și zi ($3 \mu g/kg$ și zi). Nu au fost raportate reacții adverse atribuibile direct acestui grad de leucocitoză. Cu toate acestea, având în vedere riscurile potențiale asociate cu leucocitoză severă, trebuie efectuată o numărătoare a leucocitelor la intervale regulate în timpul terapiei cu filgrastim. Dacă numărul de leucocite depășește $50 \times 10^9/l$ după atingerea numărului minim așteptat la care nu apar reacții adverse, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă imediat. Cu toate acestea, în timpul perioadei de administrare a filgrastimului pentru mobilizarea CPSP, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă sau dozajul său trebuie redus dacă numărul de leucocite crește $> 70 \times 10^9/l$.

Riscurile asociate cu doze crescute de chimioterapice

Sunt necesare precauții speciale în tratarea pacienților cu doze mari de chimioterapie, deoarece nu s-a demonstrat îmbunătățirea evoluției tumorilor, iar dozele crescute de chimioterapice pot duce la toxicități crescute, inclusiv efecte cardiace, pulmonare, neurologice și dermatologice (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al chimioterapicelor specifice folosite).

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia datorate chimioterapiei mielosupresive. Datorită potențialului de a fi tratat cu doze mai mari de chimioterapie (de exemplu doze complete în schema prescrisă), pacientul se poate supune unui risc mai mare de trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Sunt necesare precauții speciale atunci când se administrează în monoterapie sau în asociere chimioterapice despre care se știe că pot cauza trombocitopenie severă.

Utilizarea CPSP mobilizate de filgrastim a demonstrat că reduce gravitatea și durata trombocitopeniei determinată de chimioterapia mielosupresivă sau mieloablativă.

Alte precauții speciale

Nu au fost studiate efectele filgrastimului la pacienții cu celule progenitoare mieloides reduse substanțial. Filgrastimul acționează în principal pe precursorii neutrofilelor pentru a-și exercita efectul de creștere a numărului de neutrofile. Prin urmare, la pacienții cu număr redus de precursori, răspunsul neutrofilelor poate fi diminuat (cum sunt cei tratați cu radioterapie pe suprafețe mari sau chimioterapie intensă sau cei cu tumori infiltrate în măduva osoasă).

Au existat raportări cu privire la boala grea contra gazdă (BGcG) și decese la pacienții cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 5.1).

Activitate hematopoietică crescută a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu rezultate pozitive tranzitorii la explorarea imagistică a sistemului osos. Aceasta va trebuie luată în considerare atunci când sunt interpretate rezultatele explorării imagistice a sistemului osos.

Precauții speciale la pacienții la care se efectuează mobilizarea celulelor progenitoare periferice

Mobilizarea

Nu există niciun fel de comparații randomizate prospective pentru cele două metode recomandate de mobilizare (filgrastim în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie mielosupresivă) în cadrul aceleiași populații de pacienți. Gradul de variabilitate al numărului mediu de celule CD34⁺ între pacienți și între testele de laborator arată că este dificilă o comparație directă între studii diferite. În consecință, este dificil de recomandat o metodă optimă. Alegerea metodei mobilizării trebuie făcută în raport cu obiectivele generale ale tratamentului pentru fiecare pacient în parte.

Expunere anterioară la citotoxice

Pacienții care au efectuat terapie mielosupresivă foarte intensă pot să nu prezinte suficientă mobilizare a CPSP pentru a atinge numărul minim ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg) sau accelerarea refacerii trombocitelor în aceeași măsură.

Unele citotoxice prezintă toxicitate specială față de efectivul de celule hematopoietice progenitoare și pot afecta mobilizarea acestor celule. Medicamente cum sunt melfalanul, carmustina (BCNU) sau carboplatina, pot reduce producția de celule progenitoare când sunt administrate pe perioade prelungite înaintea încercărilor de mobilizare a acestora. Totuși, administrarea de melfalan, carboplatină sau BCNU în asociere cu filgrastim s-a dovedit a fi eficace în mobilizarea progenitorilor. Când se intenționează un transplant de celule progenitoare se recomandă planificarea procedurii de mobilizare a celulelor stem încă de la începutul tratamentului pacientului. La astfel de pacienți, o atenție deosebită trebuie acordată numărului de celule progenitoare mobilizate înainte de administrarea de chimioterapie în doză mare. Dacă rezultatele sunt inadecvate, conform criteriilor menționate mai sus, trebuie avute în vedere tratamente alternative, care nu implică suport de celule progenitoare.

Estimarea producției de celule progenitoare

La estimarea numărului de celule progenitoare recoltate de la pacienții tratați cu filgrastim, o atenție deosebită trebuie acordată metodei de cuantificare. Rezultatele analizei citometrice de flux a numărului de celule CD34⁺ variază în funcție de metoda folosită și, în consecință, estimările numerice bazate pe studii în alte laboratoare trebuie interpretate cu atenție.

Analiza statistică a relației între numărul de celule CD34⁺ reinfuzate și rata de refacere a trombocitelor după chimioterapie în doze mari indică o relație complexă, dar continuă.

Recomandarea unei producții minime de $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg se bazează pe datele publicate, care demonstrează o reconstrucție hematologică adecvată. Producțiile în exces față de această producție minimă par a fi corelate cu o recuperare mai rapidă, cele mai mici cu o recuperare mai lentă.

Precauții speciale la donatorii sănătoși la care se efectuează mobilizarea celulelor progenitoare periferice

Mobilizarea CPSP nu generează un avantaj clinic direct la donatorii sănătoși și trebuie folosită doar în scopul transplantului de celule stem alogene.

Mobilizarea CPSP se va avea în vedere numai la donatorii care îndeplinesc criteriile de eligibilitate normale clinice și de laborator pentru donarea de celule stem. O atenție deosebită trebuie acordată valorilor hematologice și bolilor infecțioase.

Siguranța și eficacitatea filgrastimului nu au fost evaluate la donatorii sănătoși cu vârsta < 16 sau > 60 de ani.

După administrarea de filgrastim și leucafereză a fost observată trombocitopenie tranzitorie (trombocite < $100 \times 10^9/l$) la 35 % din pacienții studiați. Dintre aceștia, în două cazuri s-a raportat un număr de trombocite < $50 \times 10^9/l$, atribuit leucaferezei.

Dacă este necesară mai mult de o leucafereză, o atenție deosebită trebuie acordată donatorilor cu număr de trombocite < $100 \times 10^9/l$ înaintea efectuării leucaferezei; în general, nu se va efectua afareza dacă numărul de trombocite este < $75 \times 10^9/l$.

Nu se va efectua leucafereză la donatorii tratați cu anticoagulante sau care suferă de anomalii cunoscute ale hemostazei.

Administrarea de filgrastim trebuie întreruptă sau dozajul va fi redus dacă numărul de leucocite crește $> 70 \times 10^9/l$.

Donatorii cărora li se administrează G-CSF pentru mobilizarea CPSP trebuie monitorizați până când indicii hematologici revin la normal.

La donatorii sănătoși s-au observat modificări citogenice tranzitorii în urma folosirii G-CSF. Nu se cunoaște importanța acestor modificări privind dezvoltarea malignității hematologice. Monitorizarea pe termen lung a donatorilor în ceea ce privește siguranța este în curs de desfășurare. Nu poate fi exclus riscul dezvoltării unei clone mieloid maligne. Se recomandă ca centrul de afereză să țină o evidență și să efectueze o supraveghere sistematică a donatorilor de celule stem pe o perioadă de cel puțin 10 ani, pentru a asigura monitorizarea siguranței pe termen lung.

După administrarea de G-CSF, la donatorii sănătoși și la pacienți s-au raportat cazuri frecvente, dar în general asimptomatice, de splenomegalie, și cazuri foarte rare de ruptură splenică. Câteva dintre cazurile de rupturi de splină au fost fatale. În consecință, mărimea splinei trebuie atent monitorizată (de exemplu: examinare clinică, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie luat în considerare în cazul donatorilor și/sau pacienților care se plâng de dureri în partea stângă a etajului abdominal superior sau dureri de umăr.

La donatorii sănătoși, evenimente adverse pulmonare (hemoptizie, hemoragie pulmonară, infiltrate pulmonare, dispnee și hipoxie) s-au raportat foarte rar în experiența după punerea medicamentului pe piață. În cazul în care evenimentelor adverse pulmonare sunt suspectate sau confirmate, trebuie luate în considerare întreruperea tratamentului cu filgrastim și acordarea asistenței medicale corespunzătoare.

Precauții speciale la primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim

Datele actuale indică faptul că interacțiunile imunologice dintre grefele CPSP alogene și primitor pot fi asociate cu un risc crescut de BGcG acute și cronice, comparativ cu transplantul de măduvă osoasă.

Precauții speciale la pacienții cu NCS

Numărul de celule sangvine

Numărul de trombocite trebuie atent monitorizat, în special în timpul primelor câteva săptămâni de terapie cu filgrastim. Trebuie avută în vedere întreruperea intermitentă sau micșorarea dozei de filgrastim la pacienții care dezvoltă trombocitopenie, adică număr de trombocite constant $< 100000/mm^3$.

Pot apărea și alte modificări ale celulelor sangvine, inclusiv anemie și creștere tranzitorie a progenitorilor mieloidi, care necesită monitorizarea atentă a numărului de celule.

Transformarea în leucemie sau sindrom mielodisplazic

Trebuie acordată atenție deosebită în diagnosticarea neutropeniilor cronice severe pentru a le deosebi de alte tulburări hematopoietice, cum sunt anemia aplastică, mielodisplazia și leucemia mieloidă. Înainte de tratament trebuie efectuată o hemogramă completă cu formula leucocitară numărând trombocitele și o evaluare a morfologiei măduvei osoase și cariotipului.

S-a observat o frecvență mică (aproximativ 3 %) a sindroamelor mielodisplazice (SMD) sau a leucemiei la pacienții din studiile clinice cu NCS tratați cu filgrastim. Această observație s-a făcut numai la pacienții cu neutropenie congenitală. SMD și leucemia sunt complicații naturale ale bolii și sunt într-o relație nesigură cu terapia cu filgrastim. Un subgrup de aproximativ 12 % dintre pacienții cărora li s-a făcut o evaluare citogenetică normală inițial au prezentat ulterior anomalii, inclusiv monosomie 7, la evaluările repetate de rutină. Dacă pacienții cu SCN dezvoltă anomalii citogenetice, riscurile și beneficiile continuării tratamentului cu filgrastim trebuie evaluate atent; administrarea de filgrastim trebuie întreruptă în cazul apariției SMD sau a

leucemiei. În prezent, nu se cunoaște cu exactitate dacă tratamentul pe termen lung la pacienții cu SCN predispune pacienții la anomalii citogenetice, SMD sau leucemie. Este recomandabilă efectuarea unor examinări morfologice și citogenetice ale măduvei osoase la pacienți, la intervale regulate (aproximativ la intervale de 12 luni).

Alte precauții speciale

Trebuie excluse cauzele neutropeniei tranzitorii, cum sunt infecțiile virale.

Mărirea splinei este un efect direct al tratamentului cu filgrastim. Treizeci și unu procente (31 %) dintre pacienții studiați au fost înregistrați ca având splenomegalie palpabilă. Creșteri în volum, măsurate radiologic, au apărut la începutul terapiei cu filgrastim și au tins către stagnare. Reducerile dozelor s-au dovedit a încetini sau stopa progresia măririi splenice și la 3 % dintre pacienți a fost necesară o splenectomie. Mărirea splinei trebuie evaluată regulat. Palparea abdominală este suficientă pentru detectarea creșterilor anormale ale volumului splenic.

Hematuria/proteinuria a fost observată la un număr mic de pacienți. Trebuie efectuate analize de urină regulate pentru a monitoriza acest eveniment.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea la nou-născuți și la pacienții cu neutropenie autoimună.

Precauții speciale la pacienții infectați cu HIV

Numărul de celule sangvine

NAN trebuie atent monitorizat, în special în timpul primelor câteva săptămâni de terapie cu filgrastim. Unii pacienți pot răspunde foarte rapid și printr-o creștere considerabilă a numărului neutrofilelor în urma dozei inițiale de filgrastim. Este recomandat ca NAN să fie măsurat zilnic, în primele 2-3 zile de administrare a filgrastimului. Ulterior, este recomandat ca NAN să fie măsurat cel puțin de două ori pe săptămână în primele două săptămâni și apoi o dată pe săptămână sau la două săptămâni în timpul terapiei de întreținere. În timpul administrării la intervale de două zile de doze de 30 MUI (300 µg) pe zi de filgrastim, pot apărea fluctuații mari în valoarea NAN a pacientului în timp. La pacient, pentru a determina valoarea minimă a NAN sau valoarea minimă a NAN la care nu apar reacții adverse, se recomandă ca probele de sânge să fie recoltate pentru determinarea NAN imediat înaintea oricărei administrări programate de filgrastim.

Riscul asociat cu dozele crescute de medicamente mielosupresive

Tratamentul cu filgrastim în monoterapie nu exclude trombocitopenia și anemia datorată medicamentelor mielosupresive. Ca rezultat al posibilității de a li se administra doze crescute sau un număr mai mare din aceste medicamente în timpul terapiei cu filgrastim, pacienții pot fi expuși unui risc mai mare de a dezvolta trombocitopenie și anemie. Este recomandată monitorizarea regulată a numărului de celule sangvine (vezi mai sus).

Infecții și afecțiuni maligne care determină mielosupresie

Neutropenia poate fi determinată de infecții oportuniste ale măduvei osoase cum sunt cele determinate de complexul *Mycobacterium avium* sau afecțiuni maligne cum este limfomul. La pacienții cu infecții ale măduvei osoase sau afecțiuni maligne, trebuie luată în considerare terapia adecvată pentru tratarea condiției respective, pe lângă administrarea de filgrastim pentru tratarea neutropeniei. Nu s-au stabilit efectele filgrastimului în neutropenia cauzată de infecții ale măduvei osoase sau afecțiuni maligne.

Precauții speciale în cazul anemiei falciforme

La pacienți cu anemie falciformă cărora li s-a administrat filgrastim, s-a raportat apariția unor crize de anemie falciformă, în unele cazuri fatale. Medicii trebuie să fie foarte atenți când prescriu filgrastim la pacienții cu anemie falciformă; aceasta se va face numai după o evaluare atentă a potențialelor riscuri și beneficii.

Excipienți

Biograstim conține sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au stabilit pe deplin siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului în aceeași zi în care a fost efectuată chimioterapia citotoxică mielosupresivă. Având în vedere sensibilitatea celulelor mieloides aflate în diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică mielosupresivă, utilizarea filgrastimului nu este recomandată pe o perioadă de 24 ore înainte de și 24 ore după chimioterapie. Date preliminare de la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu filgrastim și 5-Fluorouracil indică faptul că gravitatea neutropeniei poate fi exacerbată.

Interacțiunile posibile cu alți factori de creștere hematopoietici și citokine nu au fost încă investigate în studii clinice.

Deoarece litiul ajută la eliberarea de neutrofile, este posibil să potențeze efectul filgrastimului. Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată în mod specific, nu există dovezi că o asemenea interacțiune ar fi dăunătoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea filgrastimului la femeile gravide. Există raportări în literatura de specialitate care demonstrează că filgrastimului traversează membrana placentară la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Filgrastimul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă filgrastimul se excretă în laptele uman. Excreția filgrastimului în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea, de a continua/întrerupe tratamentul cu filgrastim trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu filgrastim pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Filgrastim are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacientul prezintă oboseală, se recomandă prudență atunci când conduce vehicule sau folosește utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul studiilor clinice, 541 pacienți cu cancer și 188 voluntari sănătoși au fost expuși la Biograstim. Profilul de siguranță al Biograstim observat în aceste studii clinice a fost concordant cu cel raportat la produsele de referință folosite în aceste studii.

Dacă tratamentul este administrat cu întârziere, s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sindromul de permeabilitate capilară care poate pune viața în pericol, la pacienții neoplazici la care se utilizează chimioterapie și la donatorii sănătoși la care se efectuează mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic, după administrarea de G-CSF; vezi pct. 4.4 și subpct. „Descrierea anumitor reacții adverse” de la pct. 4.8.

Conform documentației publicate, în timpul tratamentului cu filgrastim s-au observat următoarele reacții adverse, cu următoarele frecvențe.

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele date de frecvență:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

La pacienții cu cancer

În studiile clinice, reacțiile adverse cele mai frecvente atribuite filgrastimului în dozele recomandate au fost dureri musculoscheletice ușoare sau moderate la 10 % și severe la 3 % dintre pacienți. Durerile musculoscheletice sunt, în general, controlate cu analgezicele obișnuite. Reacțiile adverse mai puțin frecvente includ anomalii urinare, de obicei disurie ușoară sau moderată.

În studii clinice placebo–controlate, randomizate, filgrastimul nu a crescut incidența reacțiilor adverse asociate cu chimioterapia citotoxică. Reacțiile adverse raportate cu frecvență egală la pacienții tratați cu filgrastim și chimioterapie sau placebo și chimioterapie au inclus greață și vărsături, alopecie, diaree, oboseală, anorexie, mucozită, migrene, tuse, erupții cutanate tranzitorii, dureri toracice, slăbiciune generalizată, durere faringiană, constipație și dureri nespecificate.

Creșteri reversibile, dependente de doză, de regulă, ușoare sau moderate ale valorilor lactat–dehidrogenazei (LDH), fosfatazei alcaline, acidului uric seric și gama-glutamyl transpeptidazei (GGT) au fost înregistrate la aproximativ 50 %, 35 %, 25 %, respectiv 10 % dintre pacienții tratați cu filgrastim în dozele recomandate.

Ocazional, au fost raportate scăderi tranzitorii ale presiunii sangvine, care nu au necesitat tratament clinic.

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și decese la pacienții cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 5.1).

La pacienții tratați cu doze mari de chimioterapice urmat de transplant de măduvă osoasă autologă s-au raportat ocazional tulburări vasculare, inclusiv afecțiuni veno-ocluzive și tulburări volemice. Nu s-a stabilit o legătură cauzală cu administrarea de filgrastim.

La pacienții tratați cu filgrastim s-au raportat evenimente foarte rare de vasculită cutanată. Nu se cunoaște mecanismul apariției vasculitei la acești pacienți.

Apariția sindromului Sweet (dermatoză febrilă acută) a fost raportată ocazional. Cu toate acestea, deoarece un procent semnificativ din acești pacienți sufereau de leucemie, o condiție asociată cu sindromul Sweet, nu s-a stabilit o relație cauzală cu filgrastimul.

În cazuri individuale, s-a observat exacerbarea poliartritei reumatoide.

S-a raportat pseudogută la pacienții cu cancer cărora li s-a administrat filgrastim.

S-au raportat rare reacții adverse pulmonare, incluzând pneumonie interstițială, edem pulmonar și infiltrate pulmonare, în unele cazuri evoluând spre insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie la adulți (ARDS), care pot fi fatale (vezi pct. 4.4).

Reacții alergice: La pacienții tratați cu filgrastim, s-au raportat reacții de tip alergic, incluzând anafilaxie, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, edem angioneurotic, dispnee și hipotensiune arterială, apărând în cazul tratamentului inițial sau al tratamentelor ulterioare. În general, aceste raportări au fost mai frecvente după administrare intravenoasă. În unele cazuri, simptomele au reapărut cu întârziere, sugerând o relație cauzală. La pacienții care prezintă o reacție alergică gravă, tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt definitiv.

Au fost raportate cazuri izolate de crize de anemie falciformă la pacienți cu anemie falciformă (vezi pct. 4.4).

Clase de organe, aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline, LDH-ului, acidului uric
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Rare	Tulburări vasculare
	Mai puțin frecvente	Sindrom de permeabilitate capilară*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse, dureri faringiene
	Foarte rare	Infiltrate pulmonare
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Constipația, anorexie, diaree, mucozită
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșterea valorilor GGT
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Alopecie, erupții cutanate tranzitorii
	Foarte rare	Sindromul Sweet, vasculită cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri toracice, dureri musculoscheletice
	Foarte rare	Exacerbarea poliartritei reumatoide
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Anomalii urinare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate, slăbiciune generalizată
	Mai puțin frecvente	Durere nespecificată
	Foarte rare	Reacții alergice
*Vezi subpct. „Descrierea anumitor reacții adverse” de la pct. 4.8		

Mobilizarea celulelor periferice progenitoare sangvine la donatorii sănătoși

Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost durere musculoscheletică tranzitorie ușoară sau moderată. Leucocitoza (leucocite $> 50 \times 10^9/l$) a fost observată la 41 % dintre donatori, iar trombocitopenia tranzitorie (trombocite $< 100 \times 10^9/l$) la 35 % dintre donatori, în urma leucaferezei și administrării de filgrastim.

La donatorii sănătoși cărora li s-a administrat filgrastim au fost raportate creșteri ușoare, tranzitorii, ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH-ului, SGOT-ului (transaminază glutamic oxaloacetică serică) și acidului uric, fără urmări clinice.

Foarte rar, s-a observat exacerbarea simptomelor artrite.

Foarte rar, s-au raportat simptome sugerând reacții alergice severe.

În studiile cu donori de CPSP s-a raportat cefalee, probabil cauzată de filgrastim.

Cazuri frecvente, în general asimptomatice, de splenomegalie sau ruptură splenică au fost raportate la donatori sănătoși și pacienți în urma administrării de G-CSF-uri (vezi pct. 4.4).

La donatorii sănătoși, evenimente adverse pulmonare (hemoptizie, hemoragie pulmonară, infiltrate pulmonare, dispnee și hipoxie) s-au raportat foarte rar în experiența după punerea medicamentului pe piață (vezi pct. 4.4).

Clase de organe, aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Afecțiuni ale splinei
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline, creșterea valorilor LDH-ului
	Mai puțin frecvente	Creșterea valorilor SGOT, hiperuricemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Sindrom de permeabilitate capilară*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculoscheletice
	Mai puțin frecvente	Exacerbarea poliartritei reumatoide
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Reacții alergice severe
*Vezi subpct. „Descrierea anumitor reacții adverse” de la pct. 4.8		

La pacienții cu NCS

La pacienții cu NCS s-au raportat reacții adverse legate de terapia cu filgrastim; pentru unele dintre ele frecvențele tind să scadă cu timpul.

Cele mai frecvente reacții adverse atribuibile filgrastimului au fost durerea osoasă și dureri musculoscheletice generale.

Alte reacții adverse observate includ mărirea splenică, care poate fi progresivă într-un număr mic de cazuri de trombocitopenie. Cefaleea și diareea au fost raportate la scurt timp după începerea terapiei cu filgrastim, tipic la mai puțin de 10 % dintre pacienți. De asemenea, au fost raportate anemie și epistaxis.

S-au observat creșteri tranzitorii fără simptome clinice ale valorilor serice ale acidului uric, lactat-dehidrogenazei și fosfatazei alcaline. De asemenea, au fost observate scăderi tranzitorii, moderate ale glicemiei.

Reacții adverse posibil legate de terapia cu filgrastim și observate tipic la < 2 % dintre pacienții cu NCS au fost reacții în locul injectării, cefalee, hepatomegalie, artralgie, alopecie, osteoporoză și erupții tranzitorii.

În timpul utilizării de lungă durată, s-a raportat vasculită cutanată la 2 % dintre pacienții cu NCS. Au existat cazuri foarte rare de proteinurie/hematurie.

Clase de organe, aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie, splenomegalie
	Frecvente	Trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Afecțiuni ale splinei
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea glicemiei, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii LDH-ului, hiperuricemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Alopecie, vasculită cutanată, durere la locul injectării, erupții tranzitorii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculoscheletice
	Frecvente	Osteoporoză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Hematurie, proteinurie

La pacienții infectați cu HIV

În studiile clinice, singurele reacții adverse atribuibile constant administrării de filgrastim au fost durerile musculoscheletice, în special dureri osoase ușoare sau moderate și mialgie. Incidența acestor evenimente a fost similară celei raportate la pacienții cu cancer.

Mărirea splenică a fost raportată ca fiind legată de terapia cu filgrastim la < 3 % dintre pacienți. În toate cazurile, aceasta a fost de la ușoară la moderată la examenul fizic, iar evoluția clinică a fost benignă; niciun pacient nu a fost diagnosticat cu hiperplenism și niciun pacient nu a suferit splenectomie. Deoarece mărirea splenică este frecventă la pacienții infectați cu HIV și este prezentă în grade variate la majoritatea pacienților cu SIDA, relația cu tratamentul cu filgrastim este neclară.

Clase de organe, aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Afecțiuni ale splinei
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculoscheletice

Descrierea anumitor reacții adverse

În condițiile de utilizare a G-CSF, în perioada de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de sindrom de permeabilitate capilară. Acestea sau apărut în general la pacienții cu boli maligne avansate, sepsis, care utilizau medicație chimioterapică multiplă sau în cursul aferezei (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

Înteruperea terapiei cu filgrastim determină, de regulă, o scădere cu 50 % a neutrofilelor circulante în decurs de 1-2 zile, cu revenire la valorile normale în 1-7 zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, factori de stimulare a coloniei, codul ATC: L03AA02

Biograstim este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

G-CSF uman este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile funcționale din măduva osoasă. Biograstim, conținând r—metHuG-CSF (filgrastim), determină creșteri marcate ale numărului de neutrofile în sângele periferic în decurs de 24 ore, cu creșteri minore ale numărului monocitelor. La unii pacienți cu NCS, filgrastimul poate determina, de asemenea, o creștere minoră a numărului de eozinofile și bazofile circulante, comparativ cu numărul inițial; unii dintre acești pacienți pot prezenta eozinofilie sau bazofilie înainte de tratament. La dozele recomandate, creșterea numărului de neutrofile este dependentă de doză. Neutrofilele produse ca răspuns la filgrastim prezintă o funcție normală sau crescută, fapt demonstrat de testele funcției chemotactice și fagocitare. După terminarea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50 % în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în 1-7 zile.

Utilizarea filgrastimului la pacienții tratați cu chimioterapie citotoxică duce la reduceri semnificative în incidența, severitatea și durata neutropeniei și a neutropeniei febrile. Tratamentul cu filgrastim reduce în mod semnificativ durata neutropeniei febrile, utilizarea de antibiotice și spitalizarea după chimioterapia de inducție pentru leucemie mielogenă acută sau terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă. Incidența febrei și a infecțiilor documentate nu a fost redusă în niciunul dintre cazuri. Durata febrei nu a fost redusă la pacienții tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă.

Utilizarea filgrastimului, fie în monoterapie, fie după chimioterapie, mobilizează celulele progenitoare hematopoietice în sângele periferic. CPSP-urile autologe pot fi recoltate și infuzate după terapia citotoxică cu doze mari, fie în locul, fie ca supliment al transplantului de măduvă osoasă. Infuzia de CPSP accelerează recuperarea hematopoietică reducând durata riscului de complicații hemoragice și necesarul de transfuzii de trombocite.

Primatorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim prezintă o recuperare hematologică semnificativ mai rapidă, ducând la o scădere semnificativă în timp a recuperării trombocitelor nesusținută prin transfuzii plachetare, în comparație cu transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Un studiu european retrospectiv care a evaluat utilizarea G-CSF după transplantul de măduvă osoasă alogenă la pacienți cu leucemii acute a sugerat o creștere a riscului BGcG, a mortalității legate de tratament (MLT) și a mortalității când s-a administrat G-CSF. Într-un studiu internațional retrospectiv separat, la pacienți cu leucemie mieloidă acută și cronică, nu s-a evidențiat niciun efect asupra riscului de BGcG, MLT și de mortalitate. O meta-analiză a studiilor privind transplantul alogen, incluzând rezultatele a nouă studii clinice prospective randomizate, 8 studii retrospective și un studiu de caz controlat, nu a detectat un efect cu privire la riscurile de BGcG acută, BGcG cronică sau de mortalitate precoce legată de tratament.

Riscul relativ (ÎÎ 95 %) de BGcG și MLT în urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă					
<i>Publicație</i>	<i>Perioada studiului</i>	<i>N</i>	<i>BGcG acută, de gradul II - IV</i>	<i>BGcG cronică</i>	<i>MLT</i>
Meta-analiză	1986 – 2001 ^a	1198	1,08	1,02	0,70

(2003)			(0,87; 1,33)	(0,82; 1,26)	(0,38; 1,31)
Studiu retrospectiv european (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Studiu retrospectiv internațional (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analiza include studii care implică transplantul de măduvă osoasă (MO) în timpul acestei perioade; unele studii au utilizat GM-CSF (factor stimulator al coloniilor de granulocite și macrofage)					
^b Analiza include pacienți cărora li s-a efectuat transplant de măduvă osoasă în timpul acestei perioade					

Înainte de transplantul de CPSP alogene, utilizarea filgrastimului pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali permite recoltarea a 4×10^6 CD34⁺ celule/kg din greutatea corporală a primitorului la majoritatea donatorilor după două leucafereze. Donatorilor sănătoși li se administrează o doză de 10 µg/kg și zi, subcutanat, timp de 4-5 zile consecutiv.

Utilizarea filgrastimului la pacienții, copii sau adulți, cu NCS (neutropenie congenitală, ciclică și idiopatică, severă) induce o creștere susținută a numărului absolut de neutrofile în sângele periferic și o reducere a infecției și a consecințelor.

Utilizarea filgrastimului la pacienții infectați cu HIV menține numărul normal de neutrofile pentru a permite administrarea în dozele recomandate de antivirale și/sau alte medicamente mielosupresive. Nu există dovezi că pacienții infectați cu HIV tratați cu filgrastim prezintă o creștere a replicării HIV.

Similar altor factori de creștere hematopoietici, G-CSFa demonstrat *in vitro* proprietăți stimulatorie asupra celulelor endoteliale umane.

Eficacitatea și siguranța Biograstimului a fost evaluată în studii de fază III, controlate, randomizate, privind cancerul de sân, cancerul pulmonar și limfomul non-hodgkinian. Nu au existat diferențe relevante între Biograstim și medicamentele de referință cu privire la durata neutropeniei severe și incidența neutropeniei febrile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studii încrucișate, randomizate, simplu-orb, cu o singură doză, la 196 voluntari sănătoși, au demonstrat că profilul farmacocinetic al Biograstim este comparabil cu cel al medicamentelor de referință după administrarea subcutanată și intravenoasă.

S-a demonstrat că eliminarea filgrastimului urmează o farmacocinetică de ordinul întâi, atât după administrarea subcutanată, cât și după cea intravenoasă. Timpul de înjumătățire serică prin eliminare al filgrastimului este de aproximativ 3,5 ore, cu un clearancede aproximativ 0,6 ml/min/kg. Perfuzia continuă cu filgrastim pe o perioadă de până la 28 zile, la pacienții care se recuperează în urma transplantului autolog de măduvă osoasă, nu a determinat acumularea medicamentului și nu a modificat timpii de înjumătățire prin eliminare. Există o corelație liniară pozitivă între doza și concentrația serică a filgrastimului, administrat fie intravenos, fie subcutanat. În urma administrării subcutanate a dozelor recomandate, concentrațiile serice s-au menținut peste 10 ng/ml timp de 8 până la 16 ore. Volumul de distribuție în sânge este de aproximativ 150 ml/kg.

La pacienții cu neoplazii, profilul farmacocinetic al Biograstim și al medicamentelor de referință, a fost comparabil după administrare unică și după administrări repetate subcutanate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și toleranța locală.

Datele preclinice din studii convenționale de toxicitate după doze repetate demonstrează efectele farmacologice așteptate, incluzând creșterea numărului de leucocite, hiperplazia mieloidă în măduva osoasă, hematopoieza extramedulară și mărirea splenică.

Nu s-au observat efecte asupra fertilității la șobolani masculi și femele sau asupra gestației la șobolani. Nu există dovezi din studiile la șobolani și iepuri că filgrastimul este teratogen. O incidență crescută a pierderii embrionare a fost observată la iepuri, însă nu s-au observat malformații congenitale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic, glacial
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Biograstim nu trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Filgrastimul diluat poate fi adsorbit pe materiale din sticlă sau plastic, cu excepția cazului în care este diluat după cum este menționat la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz, diluată pentru perfuzie, a fost demonstrată pentru 24 ore la 2 °C – 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută din sticlă tip I cu ac din inox atașat permanent cu sau fără dispozitiv de siguranță pentru a preveni rănirea prin înțepare cu acul și reutilizarea.

Ambalaje conținând 1, 5 sau 10 seringi preumplute cu câte 0,8 ml soluție sau ambalaj colectiv conținând 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute cu câte 0,8 ml soluție.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dacă este necesar, Biograstim poate fi diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %).

Nu se recomandă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MUI (2 µg) per ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de folosire. Trebuie folosite doar soluții limpezi, fără particule.

Pentru pacienții tratați cu filgrastim diluat la concentrații sub 1,5 MUI (15 µg) per ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml.

Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, doza totală de filgrastim mai mică de 30 MUI (300 µg) trebuie administrată cu 0,2 ml din soluția de albumină umană 200 mg/ml (20 %) adăugată.

Atunci când este diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %), Biograstim este compatibil cu sticla și o varietate de materiale din plastic, incluzând PVC, poliolefin (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

Biograstim nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile cu Biograstim sunt de unică folosință.

Expunerea accidentală la temperaturi sub limita de îngheț nu afectează negativ stabilitatea Biograstim.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2008.

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iulie 2013.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE
PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Lituania

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități internaționale [MUI] (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

1 seringă preumplută conținând 0,5 ml

5 seringi preumplute conținând 0,5 ml

5 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranță conținând 0,5 ml

10 seringi preumplute conținând 0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/450/001 1 seringă preumplută
EU/1/08/450/002 5 seringi preumplute
EU/1/08/450/004 10 seringi preumplute
EU/1/08/450/009 5 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranță

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Biograstim 30 MUI/0,5 ml

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități internaționale [MUI] (480 micrograme) filgrastim în 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

1 seringă preumplută conținând 0,8 ml.

5 seringi preumplute conținând 0,8 ml.

5 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranță conținând 0,8 ml.

10 seringi preumplute conținând 0,8 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/450/005 1 seringă preumplută
EU/1/08/450/006 5 seringi preumplute
EU/1/08/450/008 10 seringi preumplute
EU/1/08/450/010 5 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranță

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Biograstim 48 MUI/0,8 ml

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Etichetă exterioară aplicată pe ambalajul colectiv cu Blue Box

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități internaționale [MUI] (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Ambalaj colectiv: 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute conținând 0,5 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/450/003 2 x 5 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Etichetă exterioară aplicată pe ambalajul colectiv cu Blue Box

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități internaționale [MUI] (480 micrograme) filgrastim în 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Ambalaj colectiv: 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute conținând 0,8 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/450/007 2 x 5 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Ambalaj colectiv – fără Blue Box

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități internaționale [MUI] (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

5 seringi preumplute conținând 0,5 ml. Incluse în ambalaj colectiv, nu pot fi comercializate separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/450/003 2 x 5 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Biograstim 30 MUI/0,5 ml

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Ambalaj colectiv – fără Blue Box

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități internaționale [MUI] (480 micrograme) filgrastim în 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

5 seringi preumplute conținând 0,8 ml. Incluse în ambalaj colectiv, nu pot fi comercializate separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/450/007 2 x 5 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Biograstim 48 MUI/0,8 ml

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Biograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

Filgrastim

S.C.

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Biograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

Filgrastim

S.C.

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Biograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă Biograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

Filgrastim

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Biograstim și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Biograstim
3. Cum să utilizați Biograstim
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Biograstim
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Informații pentru autoinjectare
8. Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

1. Ce este Biograstim și pentru ce se utilizează

Ce este Biograstim

Biograstim conține substanța activă, filgrastim. Filgrastimul este o proteină produsă prin biotehnologie în bacteria numită *Escherichia coli*. Aparține unui grup de proteine numite citokine și este foarte asemănător cu o proteină naturală (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite [G-CSF]) produs de organismul dumneavoastră. Filgrastimul stimulează măduva osoasă (țesutul unde sunt produse noile celule de sânge) pentru a produce mai multe celule de sânge, în special anumite tipuri de celule albe. Globulele albe sunt importante, deoarece ajută corpul să lupte împotriva infecțiilor.

Pentru ce se utilizează Biograstim

Medicul v-a prescris Biograstim pentru a ajuta organismul dumneavoastră să producă mai multe globule albe. Medicul vă va spune de ce sunteți tratați cu Biograstim. Biograstim ajută în mai multe condiții, cum sunt:

- chimioterapia;
- transplantul de măduvă osoasă;
- neutropenia cronică severă (număr mic de globule albe în sânge);
- neutropenia la pacienții infectați cu HIV;
- mobilizarea celulelor stem în sângele periferic (pentru donarea de celule stem din sânge).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Biograstim

Nu utilizați Biograstim

- dacă sunteți alergic la filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale Biograstim acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Biograstim, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă prezentați tuse, febră și dificultăți de respirație. Ar putea fi o consecință a unei afecțiuni pulmonare (vezi pct. “4. Reacții adverse posibile”).
- dacă aveți anemie falciformă (o boală moștenită caracterizată prin globule roșii în formă de seceră).
- dacă prezentați dureri abdominale în partea superioară stângă sau dureri de umăr. Ar putea fi o consecință a unei afecțiuni a splinei (vezi pct. “4. Reacții adverse posibile”).
- dacă aveți anumite tulburări ale sângelui (de exemplu sindrom Kostman, sindrom mielodisplazic, diferite tipuri de leucemie).
- dacă aveți osteoporoză. Medicul dumneavoastră v-ar putea verifica periodic densitatea osoasă.
- dacă aveți orice altă afecțiune, mai ales dacă credeți că aveți o infecție.

Spuneți-i medicului sau asistentei că sunteți tratat cu Biograstim dacă vi se efectuează o explorare imagistică a sistemului osos.

Va trebui să efectuați teste de sânge regulate în timp ce sunteți tratați cu Biograstim pentru a număra neutrofilele și alte globule albe din sânge. Aceasta îi va permite medicului dumneavoastră să afle cât de bine funcționează tratamentul și va indica, de asemenea, dacă tratamentul trebuie continuat.

Biograstim împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu utilizați Biograstim cu 24 ore înainte sau cu 24 ore după chimioterapie.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Biograstim nu a fost studiat la femei gravide. Ca urmare, medicul ar putea decide că nu ar trebui să folosiți acest medicament.

Nu se cunoaște dacă filgrastimul se excretă în laptele uman. Ca urmare, medicul ar putea decide că nu ar trebui să folosiți acest medicament dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă simțiți oboseală, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Biograstim conține sorbitol și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Biograstim

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de...

Cantitatea de Biograstim de care aveți nevoie depinde de condiția pentru care utilizați Biograstim și de greutatea corporală. Medicul dumneavoastră vă va spune când să încetați să utilizați Biograstim. Este normal să urmați un număr de cure de tratament cu Biograstim.

Biograstim și chimioterapie

Doza uzuală este de 0,5 milioane unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic. De exemplu, dacă cântăriți 60 kg, doza dumneavoastră zilnică va fi de 30 milioane unități internaționale (MUI). În mod normal vi se va administra prima doză de Biograstim cu cel puțin 24 ore după chimioterapie. Obişnuit, tratamentul dumneavoastră va dura aproximativ 14 zile. Cu toate acestea, pentru unele tipuri de boli, poate fi necesar un tratament mai lung, de până la aproximativ o lună.

Biograstim și transplantul de măduvă osoasă

Doza uzuală este de 1 milion unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic. De exemplu, dacă cântăriți 60 kg, doza dumneavoastră zilnică va fi de 60 milioane unități internaționale (MUI). În mod normal, vi se va administra prima doză de Biograstim la cel puțin 24 ore după chimioterapie, însă în decurs de 24 ore de la primirea transfuziei de măduvă osoasă. Medicul vă va testa zilnic sângele pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul și pentru a determina doza optimă pentru dumneavoastră. Tratamentul va fi întrerupt atunci când globulele albe din sânge ajung la un anumit număr.

Biograstim și neutropenia cronică severă

Doza inițială uzuală este cuprinsă între 0,5 milioane și 1,2 milioane unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic într-o singură doză sau în doze divizate. Medicul vă va testa sângele pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul și pentru a determina doza optimă pentru dumneavoastră. Pentru neutropenie este necesar tratament de lungă durată cu Biograstim.

Biograstim și neutropenia la pacienții infectați cu HIV

Doza inițială uzuală este cuprinsă între 0,1 și 0,4 milioane unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic. Medicul vă va testa sângele la intervale regulate pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul. Odată ce numărul de globule albe din sângele dumneavoastră a revenit la normal, este posibil să se reducă frecvența dozelor la mai puțin de o dată pe zi. Medicul dumneavoastră va continua să vă testeze regulat sângele și vă va recomanda doza optimă pentru dumneavoastră. Poate fi necesar tratament de lungă durată cu Biograstim pentru a menține un număr normal de globule albe în sângele dumneavoastră.

Biograstim și mobilizarea celulelor stem în sângele periferic

Dacă donați celule stem pentru dumneavoastră, doza uzuală este de la 0,5 milioane la 1 milion unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic. Tratamentul cu Biograstim va dura până la 2 săptămâni, iar în cazuri excepționale chiar mai mult. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza sângele pentru a determina cea mai bună perioadă de colectare a celulelor stem.

Dacă sunteți donator de celule stem pentru altă persoană, doza uzuală este de 1 milion unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic. Tratamentul cu Biograstim va dura timp de 4-5 zile.

Modul de administrare

Acest medicament este administrat prin injectare, fie prin perfuzare intravenoasă (i.v.) (picurare), fie prin injectare subcutanată (s.c.) (în țesut, imediat sub piele). Dacă vi se administrează acest medicament prin injectare subcutanată, medicul dumneavoastră vă poate sugera să învățați cum să vă faceți singuri injecțiile. Medicul sau asistenta dumneavoastră vă va oferi instrucțiuni cum să procedați. Nu încercați să vi-l administrați singur fără o instruire prealabilă. Unele dintre informațiile de care aveți nevoie sunt date la sfârșitul acestui prospect, însă un tratament corespunzător al bolii dumneavoastră necesită o cooperare strânsă cu medicul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Biograstim decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie din Biograstim, contactați medicul sau farmacistul cât mai repede posibil.

Dacă uitați să utilizați Biograstim

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa injecția uitată.

Dacă încetați să utilizați Biograstim

Înainte de a înceta utilizarea Biograstim, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse importante:

- Au fost raportate reacții alergice, cum sunt erupțiile trecătoare pe piele, umflături pe piele care prezintă mâncărimi și reacții alergice grave cu slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de respirație și umflarea feței. Dacă credeți că aveți acest tip de reacție, trebuie să opriți injecțiile cu Biograstim și să solicitați imediat asistență medicală.
- De asemenea, au fost raportate creșterea mărimii splinei și cazuri de rupturi ale splinei. Câteva dintre cazurile de rupturi ale splinei au fost letale. Este important să contactați imediat medicul dacă prezentați **dureri în partea superioară stângă a abdomenului sau dureri la umărul stâng**, deoarece acestea ar putea fi legate de o problemă la nivelul splinei.
- Tusea, febra și dificultățile de respirație sau respirația dureroasă pot reprezenta semnele unor reacții adverse pulmonare grave, cum sunt pneumonia și sindromul de detresă respiratorie acută, care pot fi letale. Dacă aveți febră sau oricare dintre aceste simptome, este important să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.
- Este important să contactați imediat medicul dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse: umflături sau aspect pufos, care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine, și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, într-un mod rapid. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 de persoane) numită „sindrom de permeabilitate capilară” care fac ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.
- Dacă aveți anemie falciformă, asigurați-vă că ați anunțat medicul înainte de a începe să utilizați Biograstim. S-a înregistrat apariția unor crize de anemie falciformă la unii pacienți cu anemie falciformă cărora li s-a administrat filgrastim.
- Ca reacție adversă foarte frecventă (care poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane), filgrastim poate cauza dureri ale oaselor sau musculare. Întrebați medicul ce medicament puteți lua pentru a vă ajuta în acest caz.

Ați putea prezenta următoarele reacții adverse suplimentare:

La pacienții cu cancer

Foarte frecvente (pot afecta mai multe de 1 din 10 persoane):

- niveluri crescute ale unor enzime ale sângelui sau ficatului, niveluri crescute de acid uric în sânge;
- greață, vărsături;
- dureri de piept.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri de cap;
- tuse, dureri de gât;
- constipație, diaree, pierderea apetitului alimentar, diaree, mucozită, care este o inflamație dureroasă și ulcerată a membranelor care îmbracă tractul digestiv;

- cădere a părului; erupții trecătoare pe piele;
- oboseală, slăbiciune generală.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- durere nespecifică.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- tulburări vasculare, care pot cauza dureri, înroșire și umflături la nivelul membrelor.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- apariția unor leziuni de culoarea prunei, umflate, dureroase la nivelul membrelor și uneori pe față sau gât, cu febră (sindrom Sweet); inflamația vaselor de sânge, uneori cu erupții trecătoare pe piele;
- înrăutățire a afecțiunilor reumatice;
- dureri sau dificultăți la urinat.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- respingerea transplantului de măduvă osoasă;
- tensiune arterială mică trecătoare;
- durerea și umflarea articulațiilor, asemănător gutei.

La donatorii obișnuiți de celule stem

Foarte frecvente (pot afecta mai multe de 1 din 10 persoane):

- creșterea numărului de globule albe; reducere a numărului trombocitelor, ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinețire;
- dureri de cap.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- niveluri crescute ale unor enzime ale sângelui.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- niveluri crescute ale unor enzime ale ficatului, niveluri crescute de acid uric în sânge;
- înrăutățire a afecțiunilor reumatice.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- tuse, febră și dificultăți respiratorii sau tuse cu sânge.

La pacienții cu neutropenie severă

Foarte frecvente (pot afecta mai multe de 1 din 10 persoane):

- reducerea numărului de globule roșii, care poate duce la paloarea pielii și poate cauza slăbiciune sau lipsă de aer;
- valori mici de glucoză în sânge, niveluri crescute ale unor enzime ale sângelui, niveluri crescute de acid uric în sânge;
- sângerări din nas.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reducere a numărului trombocitelor, ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinețire;
- dureri de cap;
- diaree;
- ficat mărit;
- căderea părului; inflamația vaselor de sânge, uneori cu erupții trecătoare pe piele; durere la locul injectării; erupții trecătoare pe piele;
- pierdere de calciu din oase; dureri ale articulațiilor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- sânge în urină, proteine în urină.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Biograstim

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Nu utilizați acest medicament dacă observați că nu este limpede sau că prezintă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Biograstim

- Substanța activă este filgrastim. Fiecare ml de soluție injectabilă sau perfuzabilă conține 60 milioane unități internaționale [MUI] (600 micrograme) filgrastim
Biograstim 30 MUI/0,5 ml: Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități internaționale [MUI] (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml soluție.
Biograstim 48 MUI/0,8 ml: Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități internaționale [MUI] (480 micrograme) filgrastim în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Biograstim și conținutul ambalajului

Biograstim este o soluție injectabilă sau perfuzabilă într-o seringă preumplută cu sau fără dispozitiv de siguranță. Biograstim este o soluție limpede, incoloră. Fiecare seringă preumplută conține fie 0,5 ml, fie 0,8 ml soluție.

Biograstim este disponibil în ambalaje de 1, 5 sau 10 seringi preumplute sau în ambalaje colectiv de 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informații pentru autoinjectare

Acest punct conține informații despre cum să vă faceți singuri injecțiile cu Biograstim. Este important să nu încercați să vă autoinjectați decât dacă ați fost învățat de medicul sau asistenta dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur privind autoinjectarea sau dacă aveți vreo întrebare, cereți ajutorul medicului sau asistentei.

Este important să aruncați seringile folosite într-un recipient rezistent la înțepare.

Cum îmi autoinjectez Biograstim?

Trebuie să vă injectați în țesutul aflat imediat sub piele. Aceasta este cunoscută sub denumirea de injecție subcutanată. Trebuie să vă faceți injecțiile la aproximativ aceeași oră zilnic.

Echipamentul de care aveți nevoie

Pentru a vă face singuri o injecție subcutanată aveți nevoie de:

- o seringă preumplută cu Biograstim;
- tamponare cu alcool sau un produs similar;
- un recipient care nu se poate sparge (recipient din plastic furnizat de spital sau farmacie), astfel încât să puteți arunca în siguranță seringile fără dispozitiv de siguranță folosite.

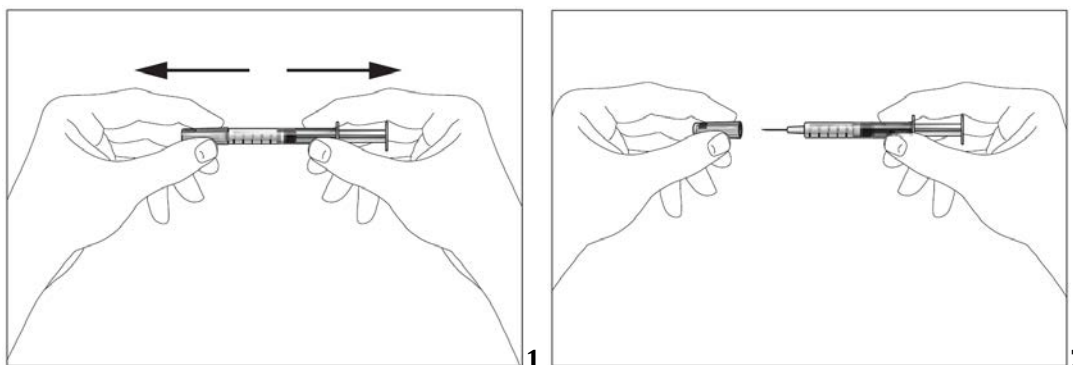
Ce trebuie să fac înainte de a-mi face o injecție subcutanată cu Biograstim?

1. Încercați să vă faceți injecția la aproximativ aceeași oră zilnic.
2. Luați seringă preumplută cu Biograstim din frigider.
3. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (EXP). Nu utilizați dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate.
4. Verificați aspectul Biograstim. Trebuie să fie un lichid limpede și incolor. Dacă observați particule în el, nu trebuie să îl folosiți.
5. Pentru o injectare confortabilă, lăsați seringă preumplută 30 minute la temperatura camerei sau țineți-o ușor în mână câteva minute. Nu încălziți Biograstim în alt mod (de exemplu, nu îl încălziți la microunde sau în apă fierbinte).
6. **Nu** scoateți capacul seringii decât atunci când sunteți gata să faceți injecția.
7. **Spălați-vă bine pe mâini.**
8. Găsiți un loc confortabil, bine luminat și puneți toate cele necesare la îndemână (seringa preumplută cu Biograstim, tamponarele cu alcool și recipientul care nu se poate sparge).

Cum să îmi pregătesc injecția cu Biograstim?

Înainte să injectați Biograstim, trebuie să faceți următoarele:

1. Țineți seringă și scoateți ușor capacul de pe ac fără să-l răsușiți. Trageți drept, după cum vedeți în figurile 1 și 2. Nu atingeți acul sau nu împingeți pistonul.

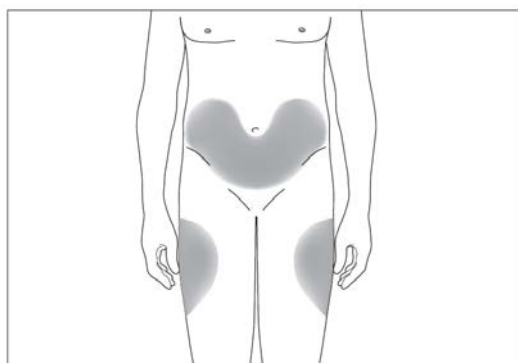


2. S-ar putea să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Dacă observați bule de aer, loviți ușor seringă cu degetele până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii. Ținând seringă îndreptată în sus, scoateți tot aerul din seringă împingând pistonul în sus.
3. Seringa are o scală pe rezervor. Împingeți pistonul până la numărul (ml) de pe seringă care corespunde dozei de Biograstim pe care v-a prescris-o medicul.
4. Verificați din nou pentru a vă asigura că în seringă aveți doza corectă de Biograstim.
5. Puteți utiliza acum seringă preumplută.

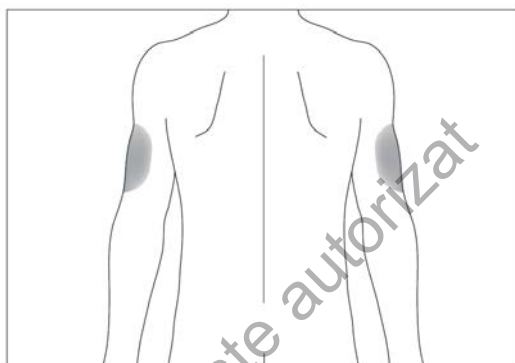
Unde trebuie să mă injectez?

Cele mai potrivite locuri pentru a vă injecta sunt:

- partea superioară a coapselor; și
- abdomen, cu excepția suprafeței din jurul buricului (vezi figura 3).



3



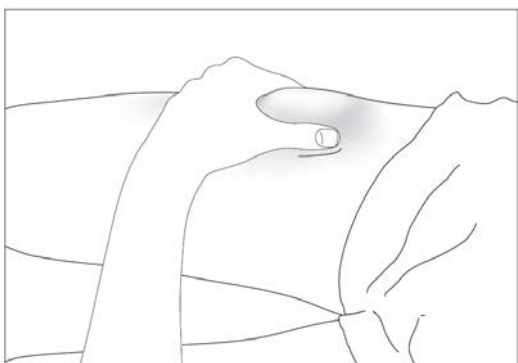
4

Dacă vă face altcineva injecția, acea persoană poate face injecția în spatele brațului (vezi figura 4).

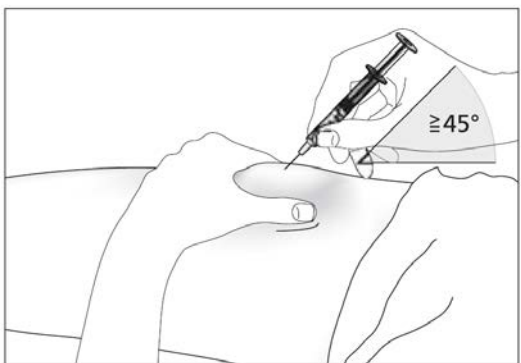
Este recomandat să schimbați locul de injectare în fiecare zi pentru a evita riscul apariției durerii în unul dintre aceste locuri.

Cum să îmi fac injecția?

1. Dezinfecțați pielea folosind un tampon cu alcool și prindeți pielea între degetul mare și cel arătător, fără să strângeți (vezi figura 5).
2. Introduceți complet acul în piele așa cum v-a arătat asistenta sau medicul dumneavoastră (vezi figura 6).
3. Împingeți ușor pistonul pentru a vă asigura dacă un vas de sânge nu a fost spart. Dacă observați sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
4. Injectați lichidul lent și uniform, ținând tot timpul pielea.
5. Injectați doar doza pe care v-a prescris-o medicul.
6. După ce ați injectat lichidul, scoateți acul și dați drumul la piele.
7. Folosiți fiecare seringă doar pentru o singură injecție. Nu folosiți resturile de Biograstim din seringă.



5



6

Nu uitați

Dacă aveți probleme, nu ezitați să cereți ajutorul și sfatul medicului sau la asistentei dumneavoastră.

Aruncarea seringilor folosite

Seringi fără dispozitiv de siguranță:

- Nu puneți capacul înapoi pe acele folosite.
- Puneți seringile folosite într-un recipient care nu se poate sparge și nu lăsați acest recipient la vederea și îndemâna copiilor.
- Aruncați recipientul care nu se poate sparge conform indicațiilor medicului, asistentei sau farmacistului dumneavoastră.
- Nu aruncați niciodată seringile folosite într-un coș de reziduuri menajere.

8. Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

Biograstim nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile cu Biograstim sunt de unică folosință.

Expunerea accidentală la temperaturi sub limita de îngheț nu afectează negativ stabilitatea Biograstim.

Biograstimul nu trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos. Filgrastimul diluat poate fi adsorbit de materiale din sticlă sau plastic, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată după cum este menționat mai jos.

Dacă este necesar, Biograstim poate fi diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Nu se recomandă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MUI (2 μg) per ml. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de folosire. Trebuie folosite doar soluții limpezi, fără particule. Pentru pacienții tratați cu filgrastim diluat la concentrații sub 1,5 MUI (15 μg) per ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, doza totală de filgrastim mai mică de 30 MUI (300 μg) trebuie administrată cu 0,2 ml din soluție de albumină umană 200 mg/ml (20 %) adăugată. Atunci când este diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %), Biograstim este compatibil cu sticla și o varietate de materiale din plastic, incluzând PVC, poliolefin (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz, diluată pentru perfuzie a fost demonstrată pentru 24 ore la 2 °C – 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Prospect: Informații pentru utilizator

Biograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă Biograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

Filgrastim

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Biograstim și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Biograstim
3. Cum să utilizați Biograstim
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Biograstim
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Informații pentru autoinjectare
8. Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

1. Ce este Biograstim și pentru ce se utilizează

Ce este Biograstim

Biograstim conține substanța activă, filgrastim. Filgrastimul este o proteină produsă prin biotehnologie în bacteria numită *Escherichia coli*. Aparține unui grup de proteine numite citokine și este foarte asemănător cu o proteină naturală (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite [G-CSF]) produs de organismul dumneavoastră. Filgrastimul stimulează măduva osoasă (țesutul unde sunt produse noile celule de sânge) pentru a produce mai multe celule de sânge, în special anumite tipuri de celule albe. Globulele albe sunt importante, deoarece ajută corpul să lupte împotriva infecțiilor.

Pentru ce se utilizează Biograstim

Medicul v-a prescris Biograstim pentru a ajuta organismul dumneavoastră să producă mai multe globule albe. Medicul vă va spune de ce sunteți tratați cu Biograstim. Biograstim ajută în mai multe condiții, cum sunt:

- chimioterapia;
- transplantul de măduvă osoasă;
- neutropenia cronică severă (număr mic de globule albe în sânge);
- neutropenia la pacienții infectați cu HIV;
- mobilizarea celulelor stem în sângele periferic (pentru donarea de celule stem din sânge).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Biograstim

Nu utilizați Biograstim

- dacă sunteți alergic la filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale Biograstim acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Biograstim, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă prezentați tuse, febră și dificultăți de respirație. Ar putea fi o consecință a unei afecțiuni pulmonare (vezi pct. “4. Reacții adverse posibile”).
- dacă aveți anemie falciformă (o boală moștenită caracterizată prin globule roșii în formă de seceră).
- dacă prezentați dureri abdominale în partea superioară stângă sau dureri de umăr. Ar putea fi o consecință a unei afecțiuni a splinei (vezi pct. “4. Reacții adverse posibile”).
- dacă aveți anumite tulburări ale sângelui (de exemplu sindrom Kostman, sindrom mielodisplazic, diferite tipuri de leucemie).
- dacă aveți osteoporoză. Medicul dumneavoastră v-ar putea verifica periodic densitatea osoasă.
- dacă aveți orice altă afecțiune, mai ales dacă credeți că aveți o infecție.

Spuneți-i medicului sau asistentei că sunteți tratat cu Biograstim dacă vi se efectuează o explorare imagistică a sistemului osos.

Va trebui să efectuați teste de sânge regulate în timp ce sunteți tratați cu Biograstim pentru a număra neutrofilele și alte globule albe din sânge. Aceasta îi va permite medicului dumneavoastră să afle cât de bine funcționează tratamentul și va indica, de asemenea, dacă tratamentul trebuie continuat.

Biograstim împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu utilizați Biograstim cu 24 ore înainte sau cu 24 ore după chimioterapie.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Biograstim nu a fost studiat la femei gravide. Ca urmare, medicul ar putea decide că nu ar trebui să folosiți acest medicament.

Nu se cunoaște dacă filgrastimul se excretă în laptele uman. Ca urmare, medicul ar putea decide că nu ar trebui să folosiți acest medicament dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă simțiți oboseală, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Biograstim conține sorbitol și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Biograstim

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de...

Cantitatea de Biograstim de care aveți nevoie depinde de condiția pentru care utilizați Biograstim și de greutatea corporală. Medicul dumneavoastră vă va spune când să încetați să utilizați Biograstim. Este normal să urmați un număr de cure de tratament cu Biograstim.

Biograstim și chimioterapie

Doza uzuală este de 0,5 milioane unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic. De exemplu, dacă cântăriți 60 kg, doza dumneavoastră zilnică va fi de 30 milioane unități internaționale (MUI). În mod normal vi se va administra prima doză de Biograstim cu cel puțin 24 ore după chimioterapie. Obişnuit, tratamentul dumneavoastră va dura aproximativ 14 zile. Cu toate acestea, pentru unele tipuri de boli, poate fi necesar un tratament mai lung, de până la aproximativ o lună.

Biograstim și transplantul de măduvă osoasă

Doza uzuală este de 1 milion unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic. De exemplu, dacă cântăriți 60 kg, doza dumneavoastră zilnică va fi de 60 milioane unități internaționale (MUI). În mod normal, vi se va administra prima doză de Biograstim la cel puțin 24 ore după chimioterapie, însă în decurs de 24 ore de la primirea transfuziei de măduvă osoasă. Medicul vă va testa zilnic sângele pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul și pentru a determina doza optimă pentru dumneavoastră. Tratamentul va fi întrerupt atunci când globulele albe din sânge ajung la un anumit număr.

Biograstim și neutropenia cronică severă

Doza inițială uzuală este cuprinsă între 0,5 milioane și 1,2 milioane unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic într-o singură doză sau în doze divizate. Medicul vă va testa sângele pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul și pentru a determina doza optimă pentru dumneavoastră. Pentru neutropenie este necesar tratament de lungă durată cu Biograstim.

Biograstim și neutropenia la pacienții infectați cu HIV

Doza inițială uzuală este cuprinsă între 0,1 și 0,4 milioane unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic. Medicul vă va testa sângele la intervale regulate pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul. Odată ce numărul de globule albe din sângele dumneavoastră a revenit la normal, este posibil să se reducă frecvența dozelor la mai puțin de o dată pe zi. Medicul dumneavoastră va continua să vă testeze regulat sângele și vă va recomanda doza optimă pentru dumneavoastră. Poate fi necesar tratament de lungă durată cu Biograstim pentru a menține un număr normal de globule albe în sângele dumneavoastră.

Biograstim și mobilizarea celulelor stem în sângele periferic

Dacă donați celule stem pentru dumneavoastră, doza uzuală este de la 0,5 milioane la 1 milion unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic. Tratamentul cu Biograstim va dura până la 2 săptămâni, iar în cazuri excepționale chiar mai mult. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza sângele pentru a determina cea mai bună perioadă de colectare a celulelor stem.

Dacă sunteți donator de celule stem pentru altă persoană, doza uzuală este de 1 milion unități internaționale (MUI) per kilogram greutate corporală zilnic. Tratamentul cu Biograstim va dura timp de 4-5 zile.

Modul de administrare

Acest medicament este administrat prin injectare, fie prin perfuzare intravenoasă (i.v.) (picurare), fie prin injectare subcutanată (s.c.) (în țesut, imediat sub piele). Dacă vi se administrează acest medicament prin injectare subcutanată, medicul dumneavoastră vă poate sugera să învățați cum să vă faceți singuri injecțiile. Medicul sau asistenta dumneavoastră vă va oferi instrucțiuni cum să procedați. Nu încercați să vi-l administrați singur fără o instruire prealabilă. Unele dintre informațiile de care aveți nevoie sunt date la sfârșitul acestui prospect, însă un tratament corespunzător al bolii dumneavoastră necesită o cooperare strânsă cu medicul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Biograstim decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie din Biograstim, contactați medicul sau farmacistul cât mai repede posibil.

Dacă uitați să utilizați Biograstim

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa injecția uitată.

Dacă încetați să utilizați Biograstim

Înainte de a înceta utilizarea Biograstim, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse importante:

- Au fost raportate reacții alergice, cum sunt erupțiile trecătoare pe piele, umflături pe piele care prezintă mâncărimi și reacții alergice grave cu slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de respirație și umflarea feței. Dacă credeți că aveți acest tip de reacție, trebuie să opriți injecțiile cu Biograstim și să solicitați imediat asistență medicală.
- De asemenea, au fost raportate creșterea mărimii splinei și cazuri de rupturi ale splinei. Câteva dintre cazurile de rupturi ale splinei au fost letale. Este important să contactați imediat medicul dacă prezentați **dureri în partea superioară stângă a abdomenului sau dureri la umărul stâng**, deoarece acestea ar putea fi legate de o problemă la nivelul splinei.
- Tusea, febra și dificultățile de respirație sau respirația dureroasă pot reprezenta semnele unor reacții adverse pulmonare grave, cum sunt pneumonia și sindromul de detresă respiratorie acută, care pot fi letale. Dacă aveți febră sau oricare dintre aceste simptome, este important să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.
- Este important să contactați imediat medicul dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse: umflături sau aspect pufos, care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine, și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, într-un mod rapid. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 de persoane) numită „sindrom de permeabilitate capilară” care fac ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.
- Dacă aveți anemie falciformă, asigurați-vă că ați anunțat medicul înainte de a începe să utilizați Biograstim. S-a înregistrat apariția unor crize de anemie falciformă la unii pacienți cu anemie falciformă cărora li s-a administrat filgrastim.
- Ca reacție adversă foarte frecventă (care poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane), filgrastim poate cauza dureri ale oaselor sau musculare. Întrebați medicul ce medicament puteți lua pentru a vă ajuta în acest caz.

Ați putea prezenta următoarele reacții adverse suplimentare:

La pacienții cu cancer

Foarte frecvente (pot afecta mai multe de 1 din 10 persoane):

- niveluri crescute ale unor enzime ale sângelui sau ficatului, niveluri crescute de acid uric în sânge;
- greață, vărsături;
- dureri de piept.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri de cap;
- tuse, dureri de gât;
- constipație, diaree, pierderea apetitului alimentar, diaree, mucozită, care este o inflamație dureroasă și ulcerată a membranelor care îmbracă tractul digestiv;

- căderea părului; erupții trecătoare pe piele;
- oboseală, slăbiciune generală.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- durere nespecifică.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- tulburări vasculare, care pot cauza dureri, înroșire și umflături la nivelul membrelor.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- apariția unor leziuni de culoarea prunei, umflate, dureroase la nivelul membrelor și uneori pe față sau gât, cu febră (sindrom Sweet); inflamația vaselor de sânge, uneori cu erupții trecătoare pe piele;
- înrăutățire a afecțiunilor reumatice;
- dureri sau dificultăți la urinat.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- respingerea transplantului de măduvă osoasă;
- tensiune arterială mică trecătoare;
- durerea și umflarea articulațiilor, asemănător gutei.

La donatorii obișnuiți de celule stem

Foarte frecvente (pot afecta mai multe de 1 din 10 persoane):

- creșterea numărului de globule albe; reducere a numărului trombocitelor, ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinețire;
- dureri de cap.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- niveluri crescute ale unor enzime ale sângelui.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- niveluri crescute ale unor enzime ale ficatului, niveluri crescute de acid uric în sânge;
- înrăutățire a afecțiunilor reumatice.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- tuse, febră și dificultăți respiratorii sau tuse cu sânge.

La pacienții cu neutropenie severă

Foarte frecvente (pot afecta mai multe de 1 din 10 persoane):

- reducerea numărului de globule roșii, care poate duce la paloarea pielii și poate cauza slăbiciune sau lipsă de aer;
- valori mici de glucoză în sânge, niveluri crescute ale unor enzime ale sângelui, niveluri crescute de acid uric în sânge;
- sângerări din nas.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reducere a numărului trombocitelor, ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinețire;
- dureri de cap;
- diaree;
- ficat mărit;
- căderea părului; inflamația vaselor de sânge, uneori cu erupții trecătoare pe piele; durere la locul injectării; erupții trecătoare pe piele;
- pierdere de calciu din oase; dureri ale articulațiilor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- sânge în urină, proteine în urină.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Biograstim

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Nu utilizați acest medicament dacă observați că nu este limpede sau că prezintă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Biograstim

- Substanța activă este filgrastim. Fiecare ml de soluție injectabilă sau perfuzabilă conține 60 milioane unități internaționale [MUI] (600 micrograme) filgrastim
Biograstim 30 MUI/0,5 ml: Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități internaționale [MUI] (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml soluție.
Biograstim 48 MUI/0,8 ml: Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități internaționale [MUI] (480 micrograme) filgrastim în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Biograstim și conținutul ambalajului

Biograstim este o soluție injectabilă sau perfuzabilă într-o seringă preumplută cu sau fără dispozitiv de siguranță. Biograstim este o soluție limpede, incoloră. Fiecare seringă preumplută conține fie 0,5 ml, fie 0,8 ml soluție.

Biograstim este disponibil în ambalaje de 1, 5 sau 10 seringi preumplute sau în ambalaje colectiv de 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informații pentru autoinjectare

Acest punct conține informații despre cum să vă faceți singuri injecțiile cu Biograstim. Este important să nu încercați să vă autoinjectați decât dacă ați fost învățat de medicul sau asistenta dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur privind autoinjectarea sau dacă aveți vreo întrebare, cereți ajutorul medicului sau asistentei.

Este important să aruncați seringile folosite într-un recipient rezistent la înțepare.

Cum îmi autoinjectez Biograstim?

Trebuie să vă injectați în țesutul aflat imediat sub piele. Aceasta este cunoscută sub denumirea de injecție subcutanată. Trebuie să vă faceți injecțiile la aproximativ aceeași oră zilnic.

Echipamentul de care aveți nevoie

Pentru a vă face singuri o injecție subcutanată aveți nevoie de:

- o seringă preumplută cu Biograstim
- tamponare cu alcool sau un produs similar,
- un recipient care nu se poate sparge (recipient din plastic furnizat de spital sau farmacie), astfel încât să puteți arunca în siguranță seringile fără dispozitiv de siguranță folosite.

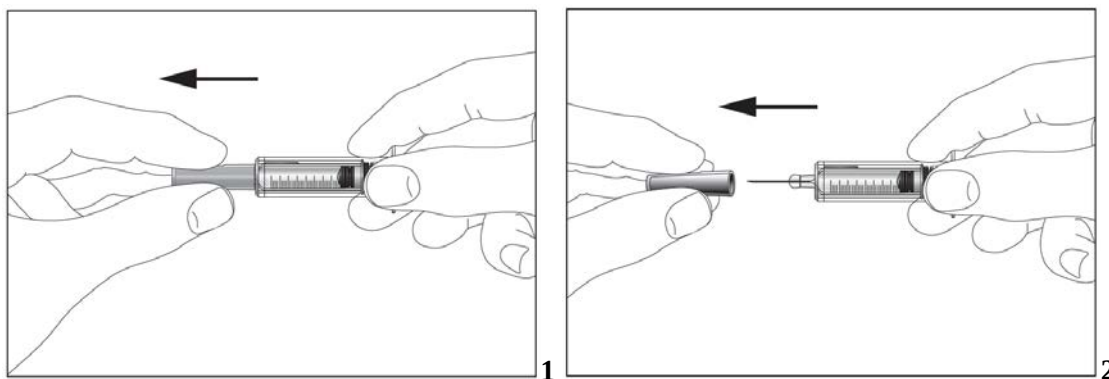
Ce trebuie să fac înainte de a-mi face o injecție subcutanată cu Biograstim?

1. Încercați să vă faceți injecția la aproximativ aceeași oră zilnic.
2. Luați seringă preumplută cu Biograstim din frigider.
3. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (EXP). Nu utilizați dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate.
4. Verificați aspectul Biograstim. Trebuie să fie un lichid limpede și incolor. Dacă observați particule în el, nu trebuie să îl folosiți.
5. Pentru o injectare confortabilă, lăsați seringă preumplută 30 minute la temperatura camerei sau țineți-o ușor în mână câteva minute. Nu încălziți Biograstim în alt mod (de exemplu, nu îl încălziți la microunde sau în apă fierbinte).
6. **Nu** scoateți capacul seringii decât atunci când sunteți gata să faceți injecția.
7. **Spălați-vă bine pe mâini.**
8. Găsiți un loc confortabil, bine luminat și puneți toate cele necesare la îndemână (seringa preumplută cu Biograstim și tamponarele cu alcool).

Cum să îmi pregătesc injecția cu Biograstim?

Înainte să injectați Biograstim, trebuie să faceți următoarele:

1. Țineți seringă și scoateți ușor capacul de pe ac fără să-l răsuciți. Trageți drept, după cum vedeți în figurile 1 și 2. Nu atingeți acul sau nu împingeți pistonul.

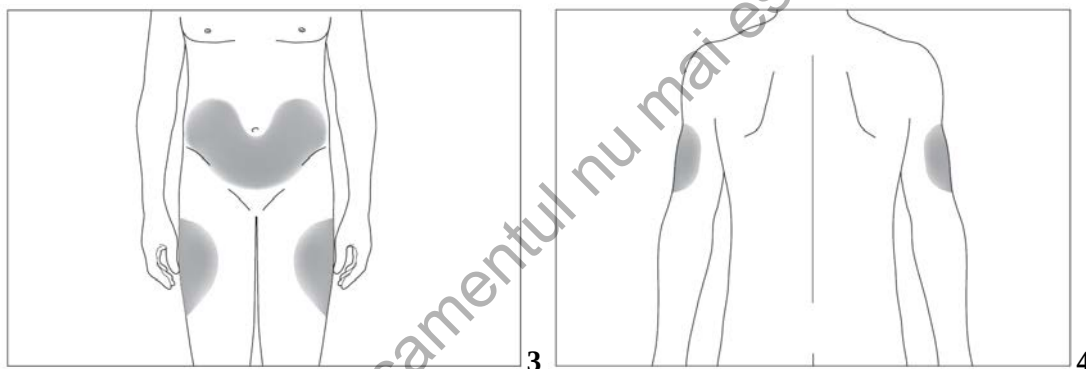


2. S-ar putea să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Dacă observați bule de aer, loviți ușor seringă cu degetele până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii. Ținând seringă îndreptată în sus, scoateți tot aerul din seringă împingând pistonul în sus.
3. Seringa are o scală pe rezervor. Împingeți pistonul până la numărul (ml) de pe seringă care corespunde dozei de Biograstim pe care v-a prescris-o medicul.
4. Verificați din nou pentru a vă asigura că în seringă aveți doza corectă de Biograstim.
5. Puteți utiliza acum seringă preumplută.

Unde trebuie să mă injectez?

Cele mai potrivite locuri pentru a vă injecta sunt:

- partea superioară a coapselor; și
- abdomen, cu excepția suprafeței din jurul buricului (vezi figura 3).

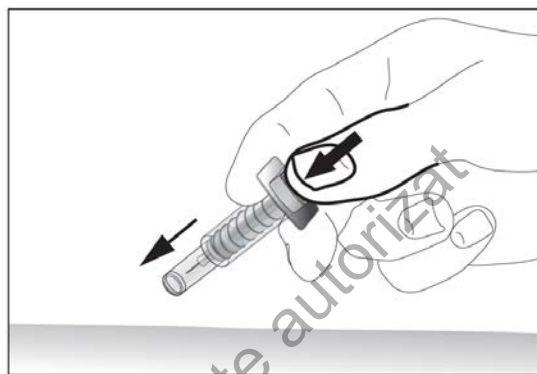
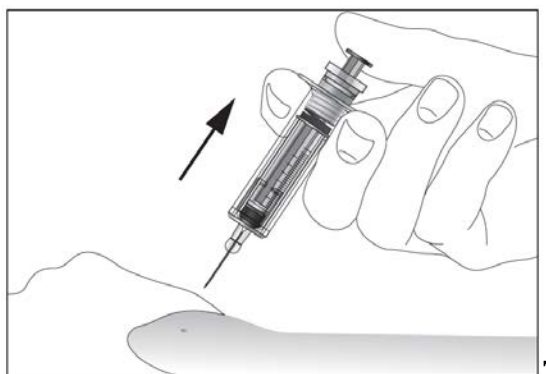
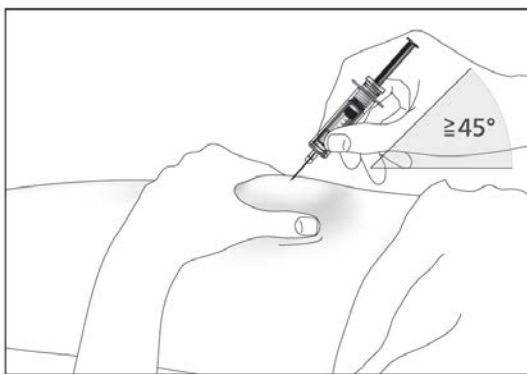
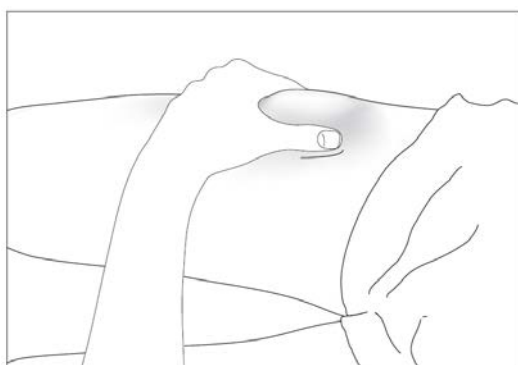


Dacă vă face altcineva injecția, acea persoană poate face injecția în spatele brațului (vezi figura 4).

Este recomandat să schimbați locul de injectare în fiecare zi pentru a evita riscul apariției durerii în unul dintre aceste locuri.

Cum să îmi fac injecția?

1. Dezinfecțați pielea folosind un tampon cu alcool și prindeți pielea între degetul mare și cel arătător, fără să strângeți (vezi figura 5).
2. Introduceți complet acul în piele așa cum v-a arătat asistenta sau medicul dumneavoastră (vezi figura 6).
3. Împingeți ușor pistonul pentru a vă asigura dacă un vas de sânge nu a fost spart. Dacă observați sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
4. Injectați lichidul lent și uniform, ținând tot timpul pielea.
5. Injectați doar doza pe care v-a prescris-o medicul.
6. Îndepărtați seringă de la locul injecției ținând în continuare degetul pe piston (vezi figura 7). Îndreptați acul în direcție opusă față de dumneavoastră sau față de alte persoane și activați dispozitivul de siguranță apăsând cu putere pe piston (vezi figura 8). Veți auzi un „clic”, care confirmă activarea dispozitivului de siguranță. Acul va fi acoperit de manșeta de protecție în așa fel încât să nu vă puteți înțepa.



Nu uitați

Dacă aveți probleme, nu ezitați să cereți ajutorul și sfatul medicului sau la asistentei dumneavoastră.

Aruncarea seringilor folosite

- Dispozitivul de siguranță previne rănirea prin înțepare cu acul după utilizare, astfel încât nu sunt necesare precauții speciale în ceea ce privește eliminarea. Aruncați seringile cu dispozitiv de siguranță conform indicațiilor medicului, asistentei sau farmacistului dumneavoastră.

8. Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

Biograstim nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile cu Biograstim sunt de unică folosință.

Expunerea accidentală la temperaturi sub limita de îngheț nu afectează negativ stabilitatea Biograstim.

Biograstimul nu trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos. Filgrastimul diluat poate fi adsorbit de materiale din sticlă sau plastic, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată după cum este menționat mai jos.

Dacă este necesar, Biograstim poate fi diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Nu se recomandă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MUI (2 μ g) per ml. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de folosire. Trebuie folosite doar soluții limpezi, fără particule. Pentru pacienții tratați cu filgrastim diluat la concentrații sub 1,5 MUI (15 μ g) per ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, doza totală de filgrastim mai mică de 30 MUI (300 μ g) trebuie administrată cu 0,2 ml din soluție de albumină umană 200 mg/ml (20 %) adăugată. Atunci când este diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %), Biograstim este compatibil cu sticla și o varietate de materiale din plastic, incluzând PVC, poliolefin (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz, diluată pentru perfuzie a fost demonstrată pentru 24 ore la 2°C - 8°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit

imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Medicamentul nu mai este autorizat