

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Biograstim 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného roztoku alebo infúzneho roztoku obsahuje 60 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (600 µg) filgrastímu.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 MIU (300 µg) filgrastímu v 0,5 ml injekčného roztoku alebo infúzneho roztoku.

Filgrastím (rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov) je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichii coli* K802.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný alebo infúzny roztok

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Biograstim je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov s nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli zhubnému nádorovému ochoreniu (okrem chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu), a na skrátenie trvania neutropénie u pacientov podrobujúcich sa myeloablatívnej liečbe pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých je zvýšené riziko prolongovanej ťažkej neutropénie. Bezpečnosť a účinnosť filgrastímu je podobná u dospelých aj u detí, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu.

Biograstim je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých s ťažkou vrodenou, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a anamnézou ťažkých alebo opakujúcich sa infekcií, dlhodobé podávanie Biograstim je indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania infekčných prípadov.

Biograstim je indikovaný na liečbu perzistentnej neutropénie (ANC menej alebo rovné $1,0 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti na liečbu neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvláštne požiadavky

Liečba filgrastímom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, v ktorom majú skúsenosti s liečbou faktormi stimulujúcimi kolónie granulocytov (G-CSF) a hematológiou a ktoré má potrebné diagnostické vybavenie. Mobilizácia a aferéza sa majú vykonávať v spolupráci s onko-hematologickým pracoviskom, ktoré má v tejto oblasti zodpovedajúce skúsenosti a kde je možné správne monitorovanie progenitorových krvotvorných buniek.

Zavedená cytotoxická chemoterapia

Odporúčaná dávka filgrastímu je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň. Prvá dávka filgrastímu sa nemá podať skôr ako 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii. Filgrastím sa môže podať raz denne vo forme subkutánnej injekcie alebo intravenózne infúzie zriedenej infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %) trvajúcim viac ako 30 minút (pozri časť 6.6 pokyny na riedenie).

Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánna cesta. Na základe štúdie sledujúcej podanie jednej dávky sa zistilo, že intravenózne podanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto zistenia pre viacnásobné podanie dávky nie je jasný. Voľba spôsobu podávania závisí od individuálnych klinických okolností. V randomizovaných klinických štúdiách sa použila subkutánna dávka 23 MIU (230 µg)/m²/deň (4,0 až 8,4 µg/kg/deň).

Denné podávanie filgrastímu má pokračovať až kým očakávaný pokles neutrofilov neprejde a kým sa počet neutrofilov nevráti k normálnym hodnotám. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a pri lymfoidnej leukémii sa očakáva, že dĺžka liečby, ktorá spĺňa tieto kritériá, bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej terapii akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu použitej cytotoxickej chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu, sa typicky prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov 1 až 2 dni po začiatku liečby filgrastímom. Avšak na dosiahnutie trvalej terapeutickej odpovede sa nemá liečba filgrastímom prerušiť pred odznením očakávaného poklesu neutrofilov a kým sa počet neutrofilov nevráti k normálnym hodnotám. Predčasné prerušenie liečby filgrastímom pred odznením očakávaného poklesu neutrofilov sa neodporúča.

Liečba pacientov myeloablatívnou liečbou po ktorej nasleduje transplantácia kostnej drene

Odporúčaná úvodná dávka filgrastímu je 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň, ktorá sa podáva ako 30 minútová alebo 24 hodinová intravenózna infúzia alebo 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň, ktorá sa podáva ako kontinuálna 24 hodinová subkutánna infúzia. Filgrastím sa má riediť v 20 ml infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) (pozri časť 6.6 pokyny na riedenie).

Prvá dávka filgrastímu sa nesmie podať skôr ako 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii a do 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Len čo sa prekročí dolná hranica (nadir) počtu neutrofilov, denná dávka filgrastímu sa musí titrovať nasledovne v závislosti od odpovede neutrofilov:

Počet neutrofilov	Úprava dávky filgrastímu
> 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	Znížiť na 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň
Potom, ak absolútny počet neutrofilov zostáva > 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 ďalších po sebe nasledujúcich dní	Prerušiť liečbu filgrastímom
Ak absolútny počet neutrofilov klesne počas liečby na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dávku filgrastímu treba znova stupňovať podľa vyššie uvedených krokov.	

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu liečbu nasledovanú autológou transplantáciou progenitorových buniek periférnej krvi.

Odporúčaná dávka filgrastímu na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC) v monoterapii je 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň vo forme kontinuálnej 24 hodinovej subkutánnej infúzie alebo ako jedna subkutánna injekcia raz denne počas 5 až 7 po sebe nasledujúcich dní. Pri príprave infúzií sa musí filgrastím rozriediť v 20 ml infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (pozri časť 6.6 pokyny na riedenie). Načasovanie leukaferézy: 1 alebo 2 leukaferézy na 5 a 6 deň sú často dostačujúce. Za iných okolností môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Dávkovanie filgrastímu treba zachovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka filgrastímu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň, podávaná denne formou subkutánnej injekcie od prvého dňa po skončení chemoterapie, až do odznenia očakávaného poklesu neutrofilov, kým počet neutrofilov nedosiahne normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v čase pri zvýšení ANC hodnôt od $< 0,5 \times 10^9/l$ až do $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientov, ktorí sa nepodrobili extenzívnej chemoterapii, postačí obyčajne jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Na mobilizáciu rastu PBPC u zdravých darcov pred alogénou transplantáciou progenitorových buniek periférnej krvi

Na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov sa má filgrastím podávať subkutánne v dávke 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa získalo 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou (SCN)

Vrodená neutropénia

Doporučená úvodná dávka je 1,2 MIU (12 µg)/kg/deň subkutánne v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia

Doporučená úvodná dávka je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň subkutánne v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach.

Úprava dávkovania

Filgrastím treba podávať denne vo forme subkutánnej injekcie dovtedy, kým počet neutrofilov nedosiahne a neudrží sa na hodnote vyššej ako $1,5 \times 10^9/l$. Keď sa získa odpoveď, stanoví sa minimálna účinná dávka na udržanie tejto hladiny. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie lieku. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa úvodná dávka môže zdvojnásobiť alebo rozdeliť na polovicu v závislosti od pacientovej odpovede. Následne sa môže dávka individuálne upraviť každé 1 až 2 týždne tak, aby sa priemerný počet neutrofilov udržal medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rýchlejší režim zvyšovania dávky môže prísť do úvahy u pacientov s trvajúcimi ťažkými infekciami. V klinických skúškach 97 % pacientov, u ktorých sa prejavila odpoveď, bola úplná odpoveď pri dávkach $\leq 2,4$ MIU (24 µg)/kg/deň. Dlhodobá bezpečnosť podávania filgrastímu v dávkach vyšších ako 2,4 MIU (24 µg)/kg/deň u pacientov s SCN nebola stanovená.

Pacienti s infekciou HIV

Na zvrat neutropénie

Odporúčaná úvodná dávka filgrastímu je 0,1 MIU (1 µg)/kg/deň sa podáva denne vo forme subkutánnej injekcie s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 MIU (4 µg)/kg/deň, kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách > 90 % pacientov odpovedalo na tieto dávky a zvrat neutropénie sa v priemere dosiahol po 2 dňoch.

U malého počtu pacientov (< 10 %) boli na dosiahnutie zvratu neutropénie potrebné dávky až do 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň.

Na udržanie normálneho počtu neutrofilov

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť úvodnú dávku a zmeniť dennú dávku na 30 MIU (300 µg)/deň vo forme subkutánnej injekcie. Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v závislosti od pacientovho ANC na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách vyšších ako $2,0 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách bola potrebná dávka 30 MIU (300 µg)/deň počas jedného až siedmich dní v týždni, aby sa hodnota ANC udržala na hodnote vyššej ako $2,0 \times 10^9/l$, s priemernou frekvenciou dávky 3 dni v týždni. Dlhodobé podávanie lieku môže byť potrebné na udržanie hodnoty ANC vyššej ako $2,0 \times 10^9/l$.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Klinické štúdie s filgrastímom zahŕňajú nízky počet starších pacientov, avšak osobitné štúdie zamerané na túto vekovú skupinu sa neuskutočnili a preto nie je možné stanoviť špecifické odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Pacienti s renálnym alebo hepatálnym poškodením

Štúdie filgrastímu na pacientoch s ťažkým poškodením renálnych alebo pečenej funkcií demonštrujú podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u normálnych jedincov. Úprava dávky v týchto prípadoch nie je potrebná.

Použitie u pediatrických pacientov s SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov sledovaných v SCN testovacom programe bolo mladších ako 18 rokov. Bola dokázaná účinnosť terapie v tejto vekovej kategórii, ku ktorej patrili väčšinou pacienti s vrodenu neutropéniou. U pediatrických pacientov, u ktorých sa liečila ťažká chronická neutropénia, neboli žiadne rozdiely v bezpečnostných profiloch.

Údaje z klinických štúdií na pediatrických pacientoch poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastímu u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou je podobná.

Odporúčané dávkovanie pediatrickým pacientom je rovnaké ako dospelým liečeným myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Špeciálne upozornenia

Filgrastím sa nesmie používať na zvýšenie dávky cytotoxickej liečby nad zavedené dávkovacie schémy (pozri nižšie).

Filgrastím sa nesmie podávať pacientom s ťažkou kongenitálnou neutropéniou (Kostmanovým syndrómom) s abnormálnou cytogenetikou (pozri nižšie).

Špeciálne upozornenia u pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže *in vitro* podporovať rast myeloidných buniek a podobné účinky je možné taktiež pozorovať *in vitro* na niektorých nemyeloidných bunkách.

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastímu pacientom s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myeloidnou leukémiou nebola stanovená. Preto filgrastím nie je indikovaný na použitie za týchto podmienok. Mimoriadnu opatnosť treba venovať pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou akútnou myeloidnou leukémiou (AML) sa musí filgrastím podávať s opatnosťou.

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastímu u pacientov s *de novo* AML mladších ako 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami [t(8;21), t(15;17) a inv(16)] nebola stanovená.

Ostatné špeciálne upozornenia

Monitorovanie hustoty kostí môže byť indikované u pacientov s osteoporotickým ochorením kostí, ktorí podstupujú nepretržitú liečbu filgrastímom dlhšie ako 6 mesiacov.

Zriedkavé pľúcne nežiaduce účinky, najmä intersticiálna pneumónia, sa zaznamenali po podaní G-CSF. Pacienti, ktorí mali v nedávnej minulosti pľúcne infiltráty alebo pneumóniu, môžu byť viac rizikovní. Nástup pľúcnych príznakov ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe v spojení s rádiologickými príznakmi pľúcnych infiltrátov a zhoršenia pľúcnych funkcií môžu byť úvodnými príznakmi syndrómu respiračného distresu u dospelých (ARDS). V týchto prípadoch sa má filgrastím vysadiť a treba zahájiť vhodnú liečbu.

Po podaní G-CSF sa zaznamenal syndróm kapilárneho presakovania, ktorý je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho presakovania, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Osobitné upozornenia pre pacientov s rakovinou

Leukocytóza

Počet bielych krviniek $100 \times 10^9/l$ a vyšší bol pozorovaný u menej ako 5 % pacientov, ktorí sa liečili filgrastímom v dávke nad 0,3 MIU/kg/deň (3 $\mu g/kg/deň$). Neopísali sa žiadne nežiaduce účinky, ktoré bolo možné pripísať priamo tomuto stupňu leukocytózy. Avšak vzhľadom na potenciálne riziká spojené s ťažkou leukocytózou sa má počet bielych krviniek počas liečby filgrastímom pravidelne kontrolovať. Ak počet leukocytov prevýši $50 \times 10^9/l$ po ich očakávanom poklese, liečba filgrastímom sa musí okamžite prerušiť. Ak sa však počet leukocytov počas liečby filgrastímom z dôvodu mobilizácie progenitorových buniek periférnej krvi zvýši na $> 70 \times 10^9/l$, treba podávanie filgrastímu vysadiť alebo znížiť jeho dávkovanie.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov chemoterapiou vo vysokých dávkach je potrebná mimoriadna opatnosť, pretože sa nedokázali priaznivejšie vyhliadky nádoru a intenzifikované dávkovanie chemoterapeutík môže viesť k zvýšenej toxicite vrátane kardiálnych, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku špecifických chemoterapeutík, ktoré boli použité).

Liečba samotným filgrastímom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. Pacient môže byť vo vyššom riziku vzniku trombocytopénie a anémie z dôvodu novej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky podľa predpísaného režimu). Odporúča sa pravidelné sledovanie počtu trombocytov a hematokritu. Osobitná opatnosť sa musí dodržiavať počas podávania jedného alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú ťažkú trombocytopéniu.

Dokázalo sa, že použitie filgrastímom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopénie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Ostatné špeciálne upozornenia

Účinky filgrastímu u pacientov s výrazne zníženými myeloidnými progenitorami sa neskúmali. Filgrastím účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov neutrofilov môže byť odpoveď oslabená (napr. u tých, ktorí sú liečení rozsiahlou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii kostnej drene tumormi).

U pacientov dostávajúcich G-CSF boli po alogénnej transplantácii kostnej drene hlásené reakcie štepov proti hostiteľovi (GvHD, graft versus host disease) a úmrtia (pozri časť 5.1).

Zvýšená hematopoetická aktivita kostnej drene, ako odpoveď na liečbu rastovým faktorom, je po kostnom zobrazovaní spojená s prechodnými pozitívnymi nálezmi. Toto sa musí brať do úvahy pri vyhodnocovaní výsledkov kostného zobrazovania.

Špeciálne upozornenia u pacientov podstupujúcich mobilizáciu progenitorových buniek periférnej krvi

Mobilizácia

Nie sú žiadne prospektívne randomizované porovnania dvoch odporúčaných metód mobilizácie (samotný filgrastím alebo v kombinácii s myelosupresívnou chemoterapiou) v rámci rovnakej populácie pacientov. Stupeň rozdielov medzi jednotlivými pacientmi a laboratornými vyšetreniami CD34⁺ buniek značí, že je priame porovnanie rozličných štúdií ťažké. Preto je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Výber mobilizačnej metódy je potrebné zvážiť vzhľadom na celkové ciele liečby individuálneho pacienta.

Predchádzajúca liečba cytotoxickými látkami

Pacienti, ktorí sa podrobili predchádzajúcej veľmi extenzívnej myelosupresívnej liečbe, nemusia dosiahnuť dostatočnú mobilizáciu PBPC, aby získali odporúčané minimum ($2,0 \times 10^6$ buniek CD34⁺/kg) alebo urýchlenie zotavovania trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické látky preukazujú osobitnú toxicitu voči zásobe hepatopoetických progenitorov a môžu tak nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o mobilizáciu progenitorov podávajú látky ako melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, tieto môžu obmedziť zber progenitorov. Avšak podávanie melfalanu, karboplatiny alebo BCNU spolu s filgrastímom sa ukázalo ako účinné pri mobilizácii progenitorov. V prípade, že sa predpokladá transplantácia progenitorových buniek periférnej krvi, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vočasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním chemoterapie vo vysokých dávkach. Ak sú zbery neadekvátne vzhľadom na hore uvedené kritériá, musia sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré nevyžadujú podporu progenitorov.

Zhodnotenie zberov progenitorových buniek

Pri hodnotení počtu progenitorových buniek odobraných od pacientov liečených filgrastímom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy počtu CD34⁺ buniek kolíšu v závislosti od presnosti použitej metodológie a preto odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistické analýzy vzťahu medzi počtom re-infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou zotavenia trombocytov po chemoterapii vo vysokých dávkach naznačujú zložitý, avšak kontinuálny vzťah.

Odporúčenie minimálneho zberu $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach, ktoré viedli k primeranej hematologickej obnove. Zbery prevyšujúce túto hodnotu korelujú s rýchlejšim zotavením, zbery nižšie ako táto hodnota sú spojené s pomalším zotavením.

Špeciálne upozornenia týkajúce sa zdravých darcov podstupujúcich mobilizáciu progenitorových buniek periférnej krvi

Mobilizácia PBPC nepredstavuje priamy klinický úžitok pre zdravých darcov a prichádza do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Mobilizácia PBPC prichádza do úvahy len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek. Mimoriadna pozornosť sa má venovať hematologickým hodnotám a infekčným ochoreniam.

Bezpečnosť a účinnosť filgrastímu nebola stanovená u zdravých darcov < 16 rokov alebo > 60 rokov.

Prechodná trombocyropénia (počet trombocytov < $100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastímu a po leukaferéze sa pozorovala u 35 % hodnotených pacientov. V tejto skupine bol v dôsledku leukaferézy v dvoch prípadoch počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$.

Ak sú potrebné viaceré leukaferézy, mimoriadna pozornosť sa má venovať darcom s počtom trombocytov < $100 \times 10^9/l$ pred leukaferézou. Aferéza sa vo všeobecnosti nemá vykonať, ak je počet trombocytov < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sú liečení antikoagulanciami alebo majú poruchy hemostázy.

Podávanie filgrastímu sa musí prerušiť alebo jeho dávkovanie sa má znížiť, ak počet leukocytov vystúpi na > $70 \times 10^9/l$.

Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, sa majú monitorovať, až kým sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

U normálnych darcov sa po podaní G-CSF pozorovali prechodné cytogenetické modifikácie. Význam týchto zmien v zmysle vzniku hematologickej malignity nie je známy. Sledovanie dlhodobej bezpečnosti darcov pokračuje. Zvýšené riziko malígnych myeloidných klonov nemožno vylúčiť. Odporúča sa, aby stredisko aferézy podávalo systematickú správu a sledovalo darcov kmeňových buniek počas najmenej 10 rokov, čím sa zabezpečí monitorovanie dlhodobej bezpečnosti.

Po podaní faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (G-CSF) sa u zdravých darcov a pacientov vyskytli bežné, avšak všeobecne asymptomatické prípady splenomegálie a veľmi zriedkavé prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli fatálne. Preto sa musí pozorne sledovať veľkosť sleziny (napr. klinickým vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny sa musí zvážiť u darcov a/alebo u pacientov, ktorí uvádzajú bolesť v ľavej hornej abdominálnej oblasti alebo v hornej časti ramena.

U zdravých darcov boli po uvedení na trh veľmi zriedkavo hlásené pľúcne nežiaduce účinky (hemoptýza, pľúcna hemorágia, pľúcne infiltráty, dyspnoe a hypoxia). V prípade suspektných alebo potvrdených pľúcnych nežiaducich účinkov sa má zvážiť prerušenie liečby filgrastimom a poskytnúť náležitá lekárska starostlivosť.

Špeciálne upozornenia týkajúce sa príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Najnovšie údaje naznačujú, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom kmeňových krvotvorných buniek periférnej krvi a príjemcom sa môžu spájať so zvýšeným rizikom akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Špeciálne upozornenia u pacientov SCN

Hodnoty krvného obrazu

Počet trombocytov sa musí dôsledne sledovať, najmä počas prvých týždňov liečby filgrastimom. Intermitentné prerušenie liečby alebo zníženie dávkovania filgrastímu sa musí zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinula trombocytopénia, t. j. trvalý pokles počtu trombocytov < $100\,000/mm^3$.

V krvnom obraze sa môžu vyskytnúť aj iné zmeny, vrátane anémie a prechodných vzostupov myeloidných progenitorov, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie počtu krviniek.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Mimoriadna pozornosť sa musí venovať odlíšeniu diagnózy ťažkej chronickej neutropénie od ostatných hematologických porúch, ako je aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa musí vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym počtom a počtom trombocytov a vyhodnotiť morfológiu kostnej drene a karyotyp.

U pacientov s SCN liečených filgrastímom sa počas klinického skúšania zistil nízky výskyt (približne 3 %) myelodysplastického syndrómu (MDS) alebo leukémie. Toto pozorovanie sa vykonávalo len u pacientov s vrodenou neutropéniou. MDS a leukémia sú prirodzenými komplikáciami choroby a ich súvislosť s liečbou filgrastímom nie je jasná. U podskupiny približne 12 % pacientov s normálnou cytogenetikou vo východiskovom bode sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili odchýlky vrátane monozómie 7. Ak sa u pacientov s SCN vyvinú abnormality cytogenetiky, je potrebné starostlivo zvážiť riziká a výhody pokračovania liečby filgrastímom. Liečba filgrastímom sa má prerušiť, ak sa objaví MDS alebo leukémia. V súčasnosti nie je jasné, či dlhotrvajúca liečba pacientov s SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým odchýlkam, MDS alebo k leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča pravidelne vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ostatné špeciálne upozornenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Zväčšenie sleziny je priamy dôsledok liečby filgrastímom. V štúdiách sa zaznamenalo, že tridsať jeden percent (31 %) pacientov malo hmatateľnú splenomegáliu. Čoskoro po začiatku liečby filgrastímom sa rádiologicky zistilo zväčšenie objemu sleziny, ktoré postupne prešlo do ustáleného stavu. Zistilo sa, že zníženie dávok viedlo k spomaleniu až zastaveniu zväčšovania sleziny, avšak u 3 % pacientov bola potrebná splenektómia. Veľkosť sleziny treba pravidelne sledovať. Na zistenie abnormálneho zväčšenia objemu sleziny postačuje vyšetrenie brucha hmatom.

U malého počtu pacientov sa vyskytla hematúria/proteinúria. Na sledovanie tohto stavu je potrebné pravidelné vyšetrovanie moču.

Bezpečnosť a účinnosť lieku u novorodencov a pacientov s autoimúnnou neutropéniou nebola stanovená.

Špeciálne upozornenia u pacientov s infekciou HIV

Hodnoty krvného obrazu

Najmä počas prvých týždňov liečby filgrastímom sa má pozorne sledovať absolútny počet neutrofilov (ANC). Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastímu značným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 - 3 dní podávania filgrastímu sa odporúča denné monitorovanie ANC. Potom sa počas prvých dvoch týždňov odporúča monitorovať ANC najmenej dva krát týždenne a následne počas udržiavacej liečby jedenkrát týždenne alebo raz za dva týždne. Počas intermitentného dávkovania 30 MIU (300 µg)/deň filgrastímu sa v ANC pacientov môžu objaviť veľké výkyvy. Na určenie spodnej hranice ANC pacienta sa odporúča odobrať krvné vzorky na určenie ANC bezprostredne pred akýmkoľvek plánovaným podaním filgrastímu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnych liečiv

Liečba samotným filgrastímom nevylučuje trombocytopéniu a anémiu spôsobenú myelosupresívnymi liekmi. Následkom možného prijatia vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastímom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvinutia trombocytopénie a anémie. Preto sa odporúča pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a malígne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť zapríčinená preniknutím oportúnnych infekcií do kostnej drene, napríklad komplexom *Mycobacterium avium* alebo malígnymi ochoreniami, napríklad lymfómom. U pacientov so známou infiltráciou infekcií do kostnej drene alebo s malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastímu na liečbu neutropénie zväžiť aj vhodná liečba na terapiu základného ochorenia. Účinky filgrastímu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou infekcie do kostnej drene alebo malígnym ochorením neboli dobre stanovené.

Špeciálne upozornenia pri kosáčikovitej anémii

Kríza kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch fatálna, sa zaznamenala pri použití filgrastímu u pacientov s kosáčikovitým ochorením. Lekári musia byť pri predpisovaní filgrastímu pacientom s kosáčikovitou anémiou opatrní, a liek predpísať len v prípade, že starostlivo zvážia pomer potenciálneho rizika a benefitu.

Pomocné látky

Biograstim obsahuje sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastímu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovila. Vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu sa neodporúča podávať filgrastím v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii. Predbežné dôkazy pozorované na malej skupine pacientov liečených súbežne s filgrastímom a 5-fluorouracylom poukazujú na to, že sa priebeh neutropénie môže zhoršiť.

Možné interakcie s ostatnými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ v klinických pokusoch nepreskúmali.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, pravdepodobne môže zvýšiť účinok filgrastímu. Hoci táto interakcia ešte nebola formálne preskúmaná, neexistuje dôkaz o tom, že táto interakcia je škodlivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití filgrastímu u gravidných žien. Existujú literárne údaje popisujúce transplacentárny prechod filgrastímu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Filgrastím sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Laktácia

Nie je známe, či sa filgrastím vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie filgrastímu do mlieka sa na zvieratách neštudovalo. Rozhodnutie, či prerušiť alebo neprerušiť dojčenie alebo pokračovať či prerušiť liečbu filgrastímom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby filgrastímom pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Filgrastím má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacient pociťuje únavu, treba ho upozorniť na opatrnosť pri vedení vozidla a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Počas klinických štúdií bolo Biograstimu vystavených 541 pacientov s rakovinou a 188 zdravých dobrovoľníkov. Bezpečnostný profil Biograstimu, ktorý sa pozoroval v týchto klinických štúdiách, zodpovedal tomu, čo bol hlásený s referenčným produktom použitým v týchto štúdiách.

Syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže ohroziť život, ak sa oneskorí liečba, sa zaznamenal menej často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) u pacientov s nádorovým ochorením podstupujúcich chemoterapiu a zdravých darcov podstupujúcich mobilizáciu kmeňových krvotvorných buniek periférnej krvi po podaní G-CSF; pozri časť 4.4 a bod „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ v časti 4.8.

Nasledujúce nežiaduce účinky a frekvencia ich výskytu bola pozorovaná pri liečbe filgrastímom na základe publikovaných informácií.

Základom pre opis výskytu nežiaducich účinkov sú tieto údaje o frekvencii:

Veľmi časté:	$\geq 1/10$
Časté:	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté:	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Zriedkavé:	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Veľmi zriedkavé:	$< 1/10\,000$
Neznáme:	z dostupných údajov.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

U pacientov s rakovinou

Počas klinického skúšania boli najčastejšími nežiaducimi účinkami pri podávaní filgrastímu v odporúčanom dávkovaní mierna až stredne silná muskuloskeletárna bolesť vyskytujúca sa u 10 % pacientov a ťažká muskuloskeletárna bolesť u 3 % pacientov. Muskuloskeletárna bolesť sa dá zvyčajne zvládnuť štandardnými analgetikami. Medzi menej časté nežiaduce účinky patria ťažkosti s močením, najmä mierna alebo stredne závažná dyzúria.

V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, filgrastím nezvýšil výskyt nežiaducich účinkov spojených s cytotoxickou chemoterapiou. Medzi nežiaduce účinky hlásené s rovnakou frekvenciou u pacientov liečených kombináciou filgrastím/chemoterapia a placebo/chemoterapia patrí nevoľnosť a dávenie, alopecia, hnačka, slabosť, nechutenstvo, mukozitída, bolesť hlavy, kašeľ, kožná vyrážka, bolesť hrudníka, celková slabosť, bolesť hrdla, zápcha a nešpecifikovaná bolesť.

Pozorovali sa reverzibilné, od dávky závislé a obvykle mierne alebo stredne závažné zvýšenia laktátdehydrogenázy (LDH) u približne 50 % pacientov, alkalické fosfatázy u približne 35 % pacientov, sérovej kyseliny močovej u približne 25 % pacientov a gama-glutamyltranspeptidázy (GGT) u približne 10 % pacientov pri použití filgrastímu v odporúčaných dávkach.

Zriedkavo sa pozorovalo prechodné zníženie krvného tlaku, ktoré nevyžadovalo klinickú liečbu.

U pacientov dostávajúcich G-CSF boli po alogénnej transplantácii kostnej drene hlásené GvHD a úmrtia (pozri časť 5.1).

Cievne poruchy vrátane veno-okluzívneho ochorenia a poruchy objemu telesných tekutín sa v zriedkavých prípadoch pozorovali u pacientov, ktorí sa podrobili chemoterapii vo vysokých dávkach pred transplantáciou autológnej kostnej drene. Príčinná súvislosť s liečbou filgrastímom nebola potvrdená.

U pacientov liečených filgrastímom sa veľmi zriedkavo pozorovali prípady kožnej vaskulitídy. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov, ktorým bol podávaný filgrastím nie je známy.

Príležitostne sa pozoroval výskyt Sweetovho syndrómu (akútna febrilná dermatóza). Hoci významné percento týchto pacientov trpelo leukémiou, stavom, ktorý sa spája so Sweetovým syndrómom, príčinná súvislosť s filgrastímom nebola určená.

V jednotlivých prípadoch sa pozorovalo zhoršenie reumatoidnej artritídy.

U pacientov s rakovinou liečených filgrastímom sa zaznamenala pseudodna.

Zriedkavé pľúcne nežiaduce účinky vrátane intersticiálnej pneumónie, pľúcneho edému a pľúcnych infiltrátov sa v niektorých prípadoch pozorovali s následným zlyhaním pľúc alebo tiesňovým respiračným syndrómom dospelých (ARDS), ktorý môže zapríčiniť smrť (pozri časť 4.4).

Alergické reakcie: reakcie alergického typu, vrátane anafylaxie, kožnej vyrážky, urtikárie, angioedému, dyspnoe a hypotenzie, vyskytujúce sa v úvodnej alebo dodatočnej liečbe, sa zaznamenali u pacientov užívajúcich filgrastím. Celkovo boli hlásenia častejšie po intravenóznom podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy zopakovali, takže sa predpokladá príčinný vzťah. Filgrastím sa musí natrvalo vysadiť u pacientov, ktorí mali skúsenosti so závažnou alergickou reakciou.

U pacientov s kosáčikovitou anémiou boli hlásené ojedinelé prípady kríz kosáčikovitej anémie (pozri časť 4.4).

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Veľmi časté	Zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšené LDH, zvýšená kyselina močová
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesť hlavy
<i>Poruchy ciev</i>	Zriedkavé	Cievna porucha
	Menej časté	Syndróm kapilárneho presakovania*
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Časté	Kašeľ, bolesť hrdla
	Veľmi zriedkavé	Pľúcne infiltráty
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Veľmi časté	Nevoľnosť/vracanie
	Časté	Zápcha, anorexia, hnačka, mukozitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Veľmi časté	Zvýšenie GGT
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	Alopécia, kožná vyrážka
	Veľmi zriedkavé	Sweetov syndróm, kožná vaskulitída
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Veľmi časté	Bolesť v hrudníku, muskuloskeletárna bolesť
	Veľmi zriedkavé	Zhoršenie reumatoidnej artritídy
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Veľmi zriedkavé	Poruchy močenia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Časté	Únava, celková slabosť
	Menej časté	Nešpecifikovaná bolesť
	Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie
*Pozri bod „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ v časti 4.8.		

U zdravých darcov, ktorí podstúpili mobilizáciu kmeňových krvotvorných buniek periférnej krvi

Najčastejšie uvádzaným nežiaducim účinkom bola mierna až stredne závažná prechodná muskuloskeletárna bolesť. Leukocytóza ($WBC > 50 \times 10^9/l$) sa pozorovala u 41 % darcov a prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastímu a leukaferéze sa pozorovala u 35 % darcov.

U zdravých darcov, ktorým bol podávaný filgrastím sa pozorovalo prechodné, malé zvýšenie hladín alkalickéj fosfatázy, LDH, SGOT (sérovej glutamín oxaloacetátvej transaminázy) a kyseliny močovej. Toto zvýšenie bolo bez klinických následkov.

Veľmi zriedkavo sa pozorovalo zhoršenie artritických symptómov.

Veľmi zriedkavo boli hlásené symptómy, ktoré naznačovali ťažké alergické reakcie.

V štúdiách zameraných na darcov PBPC sa pozorovali bolesti hlavy, zrejme v dôsledku podávania filgrastímu.

U zdravých darcov a pacientov po podávaní G-CSF sa často pozorovali vo všeobecnosti asymptomatické prípady splenomegálie a veľmi zriedkavé prípady ruptúry sleziny (pozri časť 4.4).

U zdravých darcov boli po uvedení na trh hlásené pľúcne nežiaduce účinky (hemoptýza, pľúcna hemorágia, pľúcna infiltrácia, dyspnoe a hypoxia) (pozri časť 4.4).

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Leukocytóza, trombocytopenia
	Menej časté	Poruchy sleziny
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšené LDH
	Menej časté	Zvýšený SGOT, hyperurikémia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Menej časté	Syndróm kapilárneho presakovania*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť
	Menej časté	Zhoršenie reumatoidnej artritídy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Ťažké alergické reakcie
*Pozri bod „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ v časti 4.8.		

U pacientov s SCN

Pri liečbe filgrastímom sa u pacientov s SCN hlásili nežiaduce účinky, pričom sa u niektorých pacientov ich výskyt postupne s časom znižoval.

Najčastejšie nežiaduce účinky pripisované filgrastímu sú bolesti kostí a celková muskuloskeletárna bolesť.

Medzi ostatné nežiaduce účinky patrí zväčšenie sleziny, ktoré môže byť v malej časti prípadov progresívne a trombocytopenia. Krátko po začatí liečby filgrastímom sa u menej ako 10 % pacientov vyskytli bolesti hlavy a hnačka. Taktiež boli hlásené anémia a epistaxia.

Pozorovalo sa prechodné zvýšenie hladiny sérovej kyseliny močovej, laktátdehydrogenázy a alkalickéj fosfatázy bez klinických prejavov. Pozoroval sa prechodný mierny pokles hladiny glukózy v krvi po požití potravy.

Medzi nežiaduce účinky, ktoré je možno spájať s liečbou filgrastímom a ktoré sa typicky vyskytujú u < 2 % pacientov s SCN, patria reakcie v mieste vpichu, bolesti hlavy, hepatomegália, artralgia, alopecia, osteoporóza a vyrážka.

Počas dlhotrvajúcej liečby sa kožná vaskulitída vyskytla u 2 % pacientov s SCN. V ojedinelých prípadoch sa vyskytla proteinúria/hematúria.

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia, splenomegália
	Časté	Trombocytopénia
	Menej časté	Poruchy sleziny
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Pokles glukózy, zvýšenie alkalického fosfatázy, zvýšenie LDH, hyperurikémia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Epistaxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Alopécia, kožná vaskulitída, bolesť v mieste vpichu, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť
	Časté	Osteoporóza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Hematúria, proteinúria

U pacientov s HIV

V klinických štúdiách boli jedinými nežiaducimi účinkami, ktoré sa pripisovali podávaniu filgrastímu muskuloskeletárna bolesť, prevažne mierna až stredne závažná bolesť kostí a myalgia. Výskyt týchto nežiaducich účinkov bol podobný ako u pacientov s rakovinou.

V súvislosti s liečbou filgrastímom sa u menej ako 3 % pacientov pozorovalo zväčšenie sleziny. Vo všetkých prípadoch bolo mierneho až stredne ťažkého stupňa po palpačnom vyšetrení a klinický nález bol benígny. Žiadny pacient nemal diagnózu hypersplenizmu a žiadny pacient nepodstúpil splenektómiu. Splenomegália je častým nálezom u pacientov s infekciou HIV a je prítomná v rôznych stupňoch u väčšiny pacientov s AIDS, vzťah k liečbe filgrastímom nie je jasný.

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Poruchy sleziny
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Po uvedení G-CSF na trh sa zaznamenali prípady syndrómu kapilárneho presakovania. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

Prerušenie liečby filgrastímom zvyčajne vedie k 50 % zníženiu počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s návratom k normálnym hodnotám v priebehu 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulanciá, faktory stimulujúce kolónie, ATC kód: L03AA02

Biograstim je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Biograstim obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastím) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi v priebehu 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov s SCN môže filgrastím navodiť mierne zvýšenie počtu cirkulujúcich eozinofilov alebo bazofilov voči základnej hladine. Niektorí títo pacienti môžu mať eozinofiliu alebo bazofiliu pred liečbou. Pri dodržaní odporúčaného dávkovania závisí zvýšenie počtu neutrofilov od dávky. Neutrofilý vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastímom, majú normálnu alebo lepšiu funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastímom klesá počet cirkulujúcich neutrofilov o 50 % v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastímu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu významne znižuje výskyt, závažnosť a trvanie neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastímom významne skracuje čas trvania febrilnej neutropénie, užívania antibiotík a hospitalizácie po chemoterapii akútnej myeloidnej leukémie alebo po myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Výskyt horúčky a zaznamenaných infekcií nebola znížená. Čas trvania horúčky sa u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu liečbu s následnou transplantáciou kostnej drene neskrátil.

Použitie filgrastímu, či už samotného alebo po chemoterapii vedie k mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC je možné odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxickej terapii vo vysokých dávkach, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako doplnok k nej. Podanie progenitorových buniek kostnej drene urýchľuje zotavenie krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov.

U príjemcov alogénnych periférnych progenitorových buniek mobilizovaných filgrastímom došlo podstatne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času neliečenej obnovy počtu trombocytov v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia hodnotiaca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou poukázala na zvýšenie rizika výskytu GvHD, mortality spojenej s liečbou (TRM, *treatment related mortality*) a mortality po podaní G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii sa u pacientov s akútnou a chronickou myelogénnou leukémiou nezistil žiadny vplyv na riziko výskytu GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií o alogénnych transplantáciách vrátane výsledkov z deviatich prospektívnych randomizovaných klinických skúšaní, 8 retrospektívnych štúdií a 1 štúdie typu prípad - kontrola sa nezistil vplyv na riziko výskytu akútnej GvHD, chronickej GvHD aničasnej mortality spojenej s liečbou.

Relatívne riziko (95 % IS) výskytu GvHD a TRM po liečbe s G-CSF po transplantácii kostnej drene					
<i>Publikácia</i>	<i>Obdobie trvania štúdie</i>	<i>N</i>	<i>Akútny stupeň II-IV GvHD</i>	<i>Chronická GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; niektoré štúdie používali GM-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov).					
^b Analýza zahŕňa pacientov, ktorí počas tohto obdobia podstúpili transplantáciu kostnej drene.					

Pred alogénnou PBPC transplantáciou sa použitie filgrastímu na mobilizáciu PBPC zdravých darcov umožňuje získanie 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti, a to u väčšiny darcov po dvoch leukaferézach. U zdravých darcov sa dávka 10 µg/kg/deň podáva subkutánne počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní.

Podávanie filgrastímu pacientom, deťom alebo dospelým s SCN (ťažkou vrodenou, cyklickou a idiopatickou neutropéniou) vedie k pretrvávajúcemu zvýšeniu absolútneho počtu neutrofilov v periférnej krvi a k redukcii infekcie a súvisiacich príhod.

Podávanie filgrastímu pacientom s HIV infekciou vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo myelosupresívnych liekov. Nebolo dokázané, že pacienti s HIV infekciou liečení filgrastímom vykazujú zvýšenú HIV replikáciu.

G-CSF tak, ako i iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky.

Účinnosť a bezpečnosť Biograstimu sa posudzovala v randomizovanej, kontrolovanej fáze III štúdie pri rakovine prsníka, rakovine pľúc a Non-Hodgkin Lymfóme. Nie sú žiadne relevantné rozdiely medzi Biograstimom a referenčným liekom, čo sa týka trvania závažnej neutropénie a výskytu febrilnej neutropénie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Randomizovaná, jednostranne slepá, krossoverová štúdia jednotlivcej dávky na 196 zdravých dobrovoľníkoch preukázala, že farmakokinetický profil Biograstimu bol porovnateľný so štúdiou referenčného lieku po subkutánnom a intravenóznom podaní.

Klírens filgrastímu po subkutánnom a po intravenóznom podaní sa dá charakterizovať farmakokinetikou 1 rádu. Priemerný polčas eliminácie filgrastímu zo séra je približne 3,5 hodiny s hodnotou klírensu približne 0,6 ml/min./kg. Kontinuálna infúzia filgrastímu pacientom, ktorí sa zotavili po autológnej transplantácii kostnej drene, trvajúca až do 28 dní neviedla k akumulácii lieku a polčas eliminácie mal porovnateľné hodnoty. Koncentrácia filgrastímu v sére je priamo úmerná dávke, či už bol podaný intravenózne alebo subkutánne. Po subkutánnom podaní lieku v odporúčaných dávkach sa v sére koncentrácie udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 až 16 hodín. Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

U pacientov s rakovinou bol farmakokinetický profil po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní Biograstimu a referenčného lieku porovnateľný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a lokálnej znášanlivosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické údaje z obvyklých štúdií toxicity opakovanej dávky preukázali očakávané farmakologické účinky vrátane zvýšeného počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie kostnej drene, extramedulárnej hematopoézy a zväčšenej sleziny.

Nepozoroval sa žiadny účinok na plodnosť samcov a samíc potkanov alebo graviditu potkanov. Zo štúdií na potkanoch a králikoch neexistujú žiadne dôkazy o teratogenosti filgrastímu. U králikov sa pozoroval zvýšený výskyt embryálnych strát, ale nepozorovali sa žiadne malformácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Biograstim sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Zriedený filgrastím sa môže adsorbovať na sklenené a plastové materiály, okrem riedenia uvedeného v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného infúzneho roztoku sa preukázali na 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za podmienky a čas uchovávaní pri používaní zodpovedá používateľ a normálne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s pevne pripojenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele s bezpečnostným zariadením na predchádzanie poranenia pichnutím ihlou a zabránenie opakovaného použitia alebo bez bezpečnostného zariadenia.

Balenie obsahuje 1, 5 alebo 10 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml roztoku alebo viacnásobné balenie obsahujúce 10 (2 balenia po 5) naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, Biograstim sa môže riediť infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %).

Riedenie na konečnú koncentráciu nižšiu ako 0,2 MIU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže len číry roztok bez častíc.

Pacientom liečeným filgrastímom, ktorý je zriedeným na koncentráciu nižšiu ako 1,5 MIU (15 µg) na ml, sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA).

Príklad: V konečnom injekčnom objeme 20 ml, sa má k celkovej dávke filgrastímu nižšej ako 30 MIU (300 µg) podať 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) roztoku ľudského albumínu.

Po zriedení v infúznom roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) je Biograstim kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi, vrátane PVC, polyolefínu (kopolyméru polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Biograstim neobsahuje žiadne konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú striekačky Biograstimu určené len na jednorazové použitie.

Stabilita Biograstimu nie je nepriaznivo ovplyvnená vystaveniu mrznúcim teplotám.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2008.

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júla 2013.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Biograstim 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného roztoku alebo infúzneho roztoku obsahuje 60 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (600 µg) filgrastímu.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 MIU (480 µg) filgrastímu v 0,8 ml injekčného roztoku alebo infúzneho roztoku.

Filgrastím (rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov) je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichii coli* K802.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný alebo infúzny roztok

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Biograstim je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov s nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli zhubnému nádorovému ochoreniu (okrem chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu), a na skrátenie trvania neutropénie u pacientov podrobujúcich sa myeloablatívnej liečbe pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých je zvýšené riziko prolongovanej ťažkej neutropénie. Bezpečnosť a účinnosť filgrastímu je podobná u dospelých aj u detí, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu.

Biograstim je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých s ťažkou vrodenou, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a anamnézou ťažkých alebo opakujúcich sa infekcií, dlhodobé podávanie Biograstim je indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania infekčných prípadov.

Biograstim je indikovaný na liečbu perzistentnej neutropénie (ANC menej alebo rovné $1,0 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti na liečbu neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvláštne požiadavky

Liečba filgrastímom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, v ktorom majú skúsenosti s liečbou faktormi stimulujúcimi kolónie granulocytov (G-CSF) a hematológiou a ktoré má

potrebné diagnostické vybavenie. Mobilizácia a aferéza sa majú vykonávať v spolupráci s onko-hematologickým pracoviskom, ktoré má v tejto oblasti zodpovedajúce skúsenosti a kde je možné správne monitorovanie progenitorových krvotvorných buniek.

Zavedená cytotoxická chemoterapia

Odporúčaná dávka filgrastímu je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň. Prvá dávka filgrastímu sa nemá podať skôr ako 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii. Filgrastím sa môže podať raz denne vo forme subkutánnej injekcie alebo intravenózne infúzie zriedenej infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %) trvajúcim viac ako 30 minút (pozri časť 6.6 pokyny na riedenie).

Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánna cesta. Na základe štúdie sledujúcej podanie jednej dávky sa zistilo, že intravenózne podanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto zistenia pre viacnásobné podanie dávky nie je jasný. Voľba spôsobu podávania závisí od individuálnych klinických okolností. V randomizovaných klinických štúdiách sa použila subkutánna dávka 23 MIU (230 µg)/m²/deň (4,0 až 8,4 µg/kg/deň).

Denné podávanie filgrastímu má pokračovať až kým očakávaný pokles neutrofilov neprejde a kým sa počet neutrofilov nevráti k normálnym hodnotám. Po nariadenej chemoterapii solidných tumorov, lymfómov a pri lymfoidnej leukémii sa očakáva, že dĺžka liečby, ktorá spĺňa tieto kritériá, bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej terapii akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu použitej cytotoxickej chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu, sa typicky prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov 1 až 2 dni po začiatku liečby filgrastímom. Avšak na dosiahnutie trvalej terapeutickej odpovede sa nemá liečba filgrastímom prerušiť pred odznením očakávaného poklesu neutrofilov a kým sa počet neutrofilov nevráti k normálnym hodnotám. Predčasné prerušenie liečby filgrastímom pred odznením očakávaného poklesu neutrofilov sa neodporúča.

Liečba pacientov myeloablatívnou liečbou po ktorej nasleduje transplantácia kostnej drene

Odporúčaná úvodná dávka filgrastímu je 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň, ktorá sa podáva ako 30 minútová alebo 24 hodinová intravenózna infúzia alebo 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň, ktorá sa podáva ako kontinuálna 24 hodinová subkutánna infúzia. Filgrastím sa má riediť v 20 ml infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) (pozri časť 6.6 pokyny na riedenie).

Prvá dávka filgrastímu sa nesmie podať skôr ako 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii a do 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Len čo sa prekročí dolná hranica (nadir) počtu neutrofilov, denná dávka filgrastímu sa musí titrovať nasledovne v závislosti od odpovede neutrofilov:

Počet neutrofilov	Úprava dávky filgrastímu
> 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	Znížiť na 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň
Potom, ak absolútny počet neutrofilov zostáva > 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 ďalších po sebe nasledujúcich dní	Prerušiť liečbu filgrastímom
Ak absolútny počet neutrofilov klesne počas liečby na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dávku filgrastímu treba znova stupňovať podľa vyššie uvedených krokov.	

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu liečbu nasledovanú autológou transplantáciou progenitorových buniek periférnej krvi.

Odporúčaná dávka filgrastímu na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC) v monoterapii je 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň vo forme kontinuálnej 24 hodinovej subkutánnej infúzie alebo ako jedna subkutánna injekcia raz denne počas 5 až 7 po sebe nasledujúcich dní. Pri príprave

infúzií sa musí filgrastím rozriediť v 20 ml infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) (pozri časť 6.6 pokyny na riedenie). Načasovanie leukaferézy: 1 alebo 2 leukaferézy na 5 a 6 deň sú často dostačujúce. Za iných okolností môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Dávkovanie filgrastímu treba zachovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka filgrastímu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň, podávaná denne formou subkutánnej injekcie od prvého dňa po skončení chemoterapie, až do odznenia očakávaného poklesu neutrofilov, kým počet neutrofilov nedosiahne normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v čase pri zvýšení ANC hodnôt od $< 0,5 \times 10^9/l$ až do $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientov, ktorí sa nepodrobili extenzívnej chemoterapii, postačí obyčajne jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Na mobilizáciu rastu PBPC u zdravých darcov pred alogénnou transplantáciou progenitorových buniek periférnej krvi

Na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov sa má filgrastím podávať subkutánne v dávke 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa získalo 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou (SCN)

Vrodená neutropénia

Doporučená úvodná dávka je 1,2 MIU (12 µg)/kg/deň subkutánne v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia

Doporučená úvodná dávka je 0,5 MIU (5 µg)/kg/deň subkutánne v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach.

Úprava dávkovania

Filgrastím treba podávať denne vo forme subkutánnej injekcie dovtedy, kým počet neutrofilov nedosiahne a neudrží sa na hodnote vyššej ako $1,5 \times 10^9/l$. Keď sa získa odpoveď, stanoví sa minimálna účinná dávka na udržanie tejto hladiny. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie lieku. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa úvodná dávka môže zdvojnásobiť alebo rozdeliť na polovicu v závislosti od pacientovej odpovede. Následne sa môže dávka individuálne upraviť každé 1 až 2 týždne tak, aby sa priemerný počet neutrofilov udržal medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rýchlejší režim zvyšovania dávky môže prísť do úvahy u pacientov s trvajúcimi ťažkými infekciami. V klinických skúškach 97 % pacientov, u ktorých sa prejavila odpoveď, bola úplná odpoveď pri dávkach $\leq 2,4$ MIU (24 µg)/kg/deň. Dlhodobá bezpečnosť podávania filgrastímu v dávkach vyšších ako 2,4 MIU (24 µg)/kg/deň u pacientov s SCN nebola stanovená.

Pacienti s infekciou HIV

Na zvrat neutropénie

Odporúčaná úvodná dávka filgrastímu je 0,1 MIU (1 µg)/kg/deň sa podáva denne vo forme subkutánnej injekcie s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 MIU (4 µg)/kg/deň, kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách > 90 % pacientov odpovedalo na tieto dávky a zvrat neutropénie sa v priemere dosiahol po 2 dňoch.

U malého počtu pacientov (< 10 %) boli na dosiahnutie zvratu neutropénie potrebné dávky až do 1,0 MIU (10 µg)/kg/deň.

Na udržanie normálneho počtu neutrofilov

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť úvodnú dávku a zmeniť dennú dávku na 30 MIU (300 µg)/deň vo forme subkutánnej injekcie. Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v závislosti od pacientovho ANC na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách vyšších ako $2,0 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách bola potrebná dávka 30 MIU (300 µg)/deň počas jedného až siedmich dní v týždni, aby sa hodnota ANC udržala na hodnote vyššej ako $2,0 \times 10^9/l$, s priemernou frekvenciou dávky 3 dni v týždni. Dlhodobé podávanie lieku môže byť potrebné na udržanie hodnoty ANC vyššej ako $2,0 \times 10^9/l$.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Klinické štúdie s filgrastímom zahŕňajú nízky počet starších pacientov, avšak osobitné štúdie zamerané na túto vekovú skupinu sa neuskutočnili a preto nie je možné stanoviť špecifické odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Pacienti s renálnym alebo hepatálnym poškodením

Štúdie filgrastímu na pacientoch s ťažkým poškodením renálnych alebo pečenevých funkcií demonštrujú podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u normálnych jedincov. Úprava dávky v týchto prípadoch nie je potrebná.

Použitie u pediatrických pacientov s SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov sledovaných v SCN testovacím programe bolo mladších ako 18 rokov. Bola dokázaná účinnosť terapie v tejto vekovej kategórii, ku ktorej patrili väčšinou pacienti s vrodenou neutropéniou. U pediatrických pacientov, u ktorých sa liečila ťažká chronická neutropénia, neboli žiadne rozdiely v bezpečnostných profiloch.

Údaje z klinických štúdií na pediatrických pacientoch poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastímu u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou je podobná.

Odporúčané dávkovanie pediatrickým pacientom je rovnaké ako dospelým liečeným myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Špeciálne upozornenia

Filgrastím sa nesmie používať na zvýšenie dávky cytotoxickej liečby nad zavedené dávkovacie schémy (pozri nižšie).

Filgrastím sa nesmie podávať pacientom s ťažkou kongenitálnou neutropéniou (Kostmanovým syndrómom) s abnormálnou cytogenetikou (pozri nižšie).

Špeciálne upozornenia u pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže *in vitro* podporovať rast myeloidných buniek a podobné účinky je možné taktiež pozorovať *in vitro* na niektorých nemyeloidných bunkách.

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastímu pacientom s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myeloidnou leukémiou nebola stanovená. Preto filgrastím nie je indikovaný na použitie za týchto podmienok. Mimoriadnu opatrnosť treba venovať pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou akútnou myeloidnou leukémiou (AML) sa musí filgrastím podávať s opatnosťou.

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastímu u pacientov s de novo AML mladších ako 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami [t(8;21), t(15;17) a inv(16)] nebola stanovená.

Ostatné špeciálne upozornenia

Monitorovanie hustoty kostí môže byť indikované u pacientov s osteoporotickým ochorením kostí, ktorí podstupujú nepretržitú liečbu filgrastímom dlhšie ako 6 mesiacov.

Zriedkavé pľúcne nežiaduce účinky, najmä intersticiálna pneumónia, sa zaznamenali po podaní G-CSF. Pacienti, ktorí mali v nedávnej minulosti pľúcne infiltráty alebo pneumóniu, môžu byť viac rizikoví. Nástup pľúcnych príznakov ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe v spojení s rádiologickými príznakmi pľúcnych infiltrátov a zhoršenia pľúcnych funkcií môžu byť úvodnými príznakmi syndrómu respiračného distresu u dospelých (ARDS). V týchto prípadoch sa má filgrastím vysadiť a treba zahájiť vhodnú liečbu.

Po podaní G-CSF sa zaznamenal syndróm kapilárneho presakovania, ktorý je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho presakovania, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Osobitné upozornenia pre pacientov s rakovinou

Leukocytóza

Počet bielych krviniek $100 \times 10^9/l$ a vyšší bol pozorovaný u menej ako 5 % pacientov, ktorí sa liečili filgrastímom v dávke nad 0,3 MIU/kg/deň (3 $\mu g/kg/deň$). Neopísali sa žiadne nežiaduce účinky, ktoré bolo možné pripísať priamo tomuto stupňu leukocytózy. Avšak vzhľadom na potenciálne riziká spojené s ťažkou leukocytózou sa má počet bielych krviniek počas liečby filgrastímom pravidelne kontrolovať. Ak počet leukocytov prevýši $50 \times 10^9/l$ po ich očakávanom poklese, liečba filgrastímom sa musí okamžite prerušiť. Ak sa však počet leukocytov počas liečby filgrastímom z dôvodu mobilizácie progenitorových buniek periférnej krvi zvýši na $> 70 \times 10^9/l$, treba podávanie filgrastímu vysadiť alebo znížiť jeho dávkovanie.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov chemoterapiou vo vysokých dávkach je potrebná mimoriadna opatnosť, pretože sa nedokázali priaznivejšie vyhliadky nádoru a intenzifikované dávkovanie chemoterapeutík môže viesť k zvýšenej toxicite vrátane kardiálnych, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku špecifických chemoterapeutík, ktoré boli použité).

Liečba samotným filgrastímom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. Pacient môže byť vo vyššom riziku vzniku trombocytopénie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky podľa predpísaného režimu). Odporúča sa pravidelné sledovanie počtu trombocytov a hematokritu. Osobitná opatnosť sa musí dodržiavať počas podávania jedného alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú ťažkú trombocytopéniu.

Dokázalo sa, že použitie filgrastímom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopénie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Ostatné špeciálne upozornenia

Účinky filgrastímu u pacientov s výrazne zníženými myeloidnými progenitormi sa neskúmali. Filgrastím účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov neutrofilov môže byť odpoveď oslabená (napr. u tých, ktorí sú liečení rozsiahlou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii kostnej drene tumormi).

U pacientov dostávajúcich G-CSF boli po alogénnej transplantácii kostnej drene hlásené reakcia štetu proti hostiteľovi (GvHD, graft versus host disease) a úmrtia (pozri časť 5.1).

Zvýšená hematopoetická aktivita kostnej drene, ako odpoveď na liečbu rastovým faktorom, je po kostnom zobrazovaní spojená s prechodnými pozitívnymi nálezmi. Toto sa musí brať do úvahy pri vyhodnocovaní výsledkov kostného zobrazovania.

Špeciálne upozornenia u pacientov podstupujúcich mobilizáciu progenitorových buniek periférnej krvi

Mobilizácia

Nie sú žiadne prospektívne randomizované porovnania dvoch odporúčaných metód mobilizácie (samotný filgrastím alebo v kombinácii s myelosupresívnou chemoterapiou) v rámci rovnakej populácie pacientov. Stupeň rozdielov medzi jednotlivými pacientmi a laboratórnymi vyšetreniami CD34⁺ buniek značí, že je priame porovnanie rozličných štúdií ťažké. Preto je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Výber mobilizačnej metódy je potrebné zvážiť vzhľadom na celkové ciele liečby individuálneho pacienta.

Predchádzajúca liečba cytotoxickými látkami

Pacienti, ktorí sa podrobili predchádzajúcej veľmi extenzívnej myelosupresívnej liečbe, nemusia dosiahnuť dostatočnú mobilizáciu PBPC, aby získali odporúčané minimum ($2,0 \times 10^6$ buniek CD34⁺/kg) alebo urýchlenie zotavovania trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické látky preukazujú osobitnú toxicitu voči zásobe hepatopoetických progenitorov a môžu tak nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o mobilizáciu progenitorov podávajú látky ako melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, tieto môžu obmedziť zber progenitorov. Avšak podávanie melfalanu, karboplatiny alebo BCNU spolu s filgrastímom sa ukázalo ako účinné pri mobilizácii progenitorov. V prípade, že sa predpokladá transplantácia progenitorových buniek periférnej krvi, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vo včasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním chemoterapie vo vysokých dávkach. Ak sú zbery neadekvátne vzhľadom na hore uvedené kritériá, musia sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré nevyžadujú podporu progenitorov.

Zhodnotenie zberov progenitorových buniek

Pri hodnotení počtu progenitorových buniek odobraných od pacientov liečených filgrastímom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy počtu CD34⁺ buniek kolíšu v závislosti od presnosti použitej metodológie a preto odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistické analýzy vzťahu medzi počtom re-infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou zotavenia trombocytov po chemoterapii vo vysokých dávkach naznačujú zložitý, avšak kontinuálny vzťah.

Odporúčenie minimálneho zberu $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach, ktoré viedli k primeranej hematologickej obnove. Zbery prevyšujúce túto hodnotu korelujú s rýchlejšim zotavením, zbery nižšie ako táto hodnota sú spojené s pomalším zotavením.

Špeciálne upozornenia týkajúce sa zdravých darcov podstupujúcich mobilizáciu progenitorových buniek periférnej krvi

Mobilizácia PBPC nepredstavuje priamy klinický úžitok pre zdravých darcov a prichádza do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Mobilizácia PBPC prichádza do úvahy len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek. Mimoriadna pozornosť sa má venovať hematologickým hodnotám a infekčným ochoreniam.

Bezpečnosť a účinnosť filgrastímu nebola stanovená u zdravých darcov < 16 rokov alebo > 60 rokov.

Prechodná trombocyropénia (počet trombocytov < $100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastímu a po leukaferéze sa pozorovala u 35 % hodnotených pacientov. V tejto skupine bol v dôsledku leukaferézy v dvoch prípadoch počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$.

Ak sú potrebné viaceré leukaferézy, mimoriadna pozornosť sa má venovať darcom s počtom trombocytov < $100 \times 10^9/l$ pred leukaferézou. Aferéza sa vo všeobecnosti nemá vykonať, ak je počet trombocytov < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sú liečení antikoagulantami alebo majú poruchy hemostázy.

Podávanie filgrastímu sa musí prerušiť alebo jeho dávkovanie sa má znížiť, ak počet leukocytov vystúpi na > $70 \times 10^9/l$.

Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, sa majú monitorovať, až kým sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

U normálnych darcov sa po podaní G-CSF pozorovali prechodné cytogenetické modifikácie. Význam týchto zmien v zmysle vzniku hematologickej malignity nie je známy. Sledovanie dlhodobej bezpečnosti darcov pokračuje. Zvýšené riziko malígnych myeloidných klonov nemožno vylúčiť. Odporúča sa, aby stredisko aferézy podávalo systematickú správu a sledovalo darcov kmeňových buniek počas najmenej 10 rokov, čím sa zabezpečí monitorovanie dlhodobej bezpečnosti.

Po podaní faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (G-CSF) sa u zdravých darcov a pacientov vyskytli bežné, avšak všeobecne asymptomatické prípady splenomegálie a veľmi zriedkavé prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli fatálne. Preto sa musí pozorne sledovať veľkosť sleziny (napr. klinickým vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny sa musí zvážiť u darcov a/alebo u pacientov, ktorí uvádzajú bolesť v ľavej hornej abdominálnej oblasti alebo v hornej časti ramena.

U zdravých darcov boli po uvedení na trh veľmi zriedkavo hlásené pľúcne nežiaduce účinky (hemoptýza, pľúcna hemorágia, pľúcne infiltráty, dyspnoe a hypoxia). V prípade suspektných alebo potvrdených pľúcnych nežiaducich účinkov sa má zvážiť prerušenie liečby filgrastimom a poskytnúť náležitá lekárska starostlivosť.

Špeciálne upozornenia týkajúce sa príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastímom

Najnovšie údaje naznačujú, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom kmeňových krvotvorných buniek periférnej krvi a príjemcom sa môžu spájať so zvýšeným rizikom akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Špeciálne upozornenia u pacientov SCN

Hodnoty krvného obrazu

Počet trombocytov sa musí dôsledne sledovať, najmä počas prvých týždňov liečby filgrastímom. Intermitentné prerušenie liečby alebo zníženie dávkovania filgrastímu sa musí zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinula trombocyropénia, t. j. trvalý pokles počtu trombocytov < $100\,000/mm^3$.

V krvnom obraze sa môžu vyskytnúť aj iné zmeny, vrátane anémie a prechodných vzostupov myeloidných progenitorov, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie počtu krviniek.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Mimoriadna pozornosť sa musí venovať odlišeniu diagnózy ťažkej chronickej neutropénie od ostatných hematologických porúch, ako je aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia.

Pred začatím liečby sa musí vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym počtom a počtom trombocytov a vyhodnotiť morfológiu kostnej drene a karyotyp.

U pacientov s SCN liečených filgrastímom sa počas klinického skúšania zistil nízky výskyt (približne 3%) myelodysplastického syndrómu (MDS) alebo leukémie. Toto pozorovanie sa vykonávalo len u pacientov s vrodenu neutropéniou. MDS a leukémia sú prirodzenými komplikáciami choroby a ich súvislosť s liečbou filgrastímom nie je jasná. U podskupiny približne 12 % pacientov s normálnou cytogenetikou vo východiskovom bode sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili odchýlky vrátane monozómie 7. Ak sa u pacientov s SCN vyvinú abnormality cytogenetiky, je potrebné starostlivo zvážiť riziká a výhody pokračovania liečby filgrastímom. Liečba filgrastímom sa má prerušiť, ak sa objaví MDS alebo leukémia. V súčasnosti nie je jasné, či dlhotrvajúca liečba pacientov s SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým odchýlkam, MDS alebo k leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča pravidelne vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ostatné špeciálne upozornenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Zväčšenie sleziny je priamy dôsledok liečby filgrastímom. V štúdiách sa zaznamenalo, že tridsať jeden percent (31 %) pacientov malo hmatateľnú splenomegáliu. Čoskoro po začiatku liečby filgrastímom sa rádiologicky zistilo zväčšenie objemu sleziny, ktoré postupne prešlo do ustáleného stavu. Zistilo sa, že zníženie dávok viedlo k spomaleniu až zastaveniu zväčšovania sleziny, avšak u 3 % pacientov bola potrebná splenektómia. Veľkosť sleziny treba pravidelne sledovať. Na zistenie abnormálneho zväčšenia objemu sleziny postačuje vyšetrenie brucha hmatom.

U malého počtu pacientov sa vyskytla hematuria/proteinúria. Na sledovanie tohto stavu je potrebné pravidelné vyšetrenie moču.

Bezpečnosť a účinnosť lieku u novorodencov a pacientov s autoimúnnou neutropéniou nebola stanovená.

Špeciálne upozornenia u pacientov s infekciou HIV

Hodnoty krvného obrazu

Najmä počas prvých týždňov liečby filgrastímom sa má pozorne sledovať absolútny počet neutrofilov (ANC). Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastímu značným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 - 3 dní podávania filgrastímu sa odporúča denné monitorovanie ANC. Potom sa počas prvých dvoch týždňov odporúča monitorovať ANC najmenej dva krát týždenne a následne počas udržiavacej liečby jedenkrát týždenne alebo raz za dva týždne. Počas intermitentného dávkovania 30 MIU (300 µg)/deň filgrastímu sa v ANC pacientov môžu objaviť veľké výkyvy. Na určenie spodnej hranice ANC pacienta sa odporúča odobrať krvné vzorky na určenie ANC bezprostredne pred akýmkoľvek plánovaným podaním filgrastímu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnych liečiv

Liečba samotným filgrastímom nevylučuje trombocytopéniu a anémiu spôsobenú myelosupresívnymi liekmi. Následkom možného prijatia vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastímom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvinutia trombocytopénie a anémie. Preto sa odporúča pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a malígne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť zapríčinená preniknutím oportúnnych infekcií do kostnej drene, napríklad komplexom *Mycobacterium avium* alebo malígnymi ochoreniami, napríklad lymfómom. U pacientov so známou infiltráciou infekcií do kostnej drene alebo s malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastímu na liečbu neutropénie zvážiť aj vhodná liečba na terapiu základného ochorenia. Účinky filgrastímu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou infekcie do kostnej drene alebo malígnym ochorením neboli dobre stanovené.

Špeciálne upozornenia pri kosáčikovitej anémii

Kríza kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch fatálna, sa zaznamenala pri použití filgrastímu u pacientov s kosáčikovitým ochorením. Lekári musia byť pri predpisovaní filgrastímu pacientom s kosáčikovitou anémiou opatrní, a liek predpísať len v prípade, že starostlivo zvážia pomer potenciálneho rizika a benefitu.

Pomocné látky

Biograstim obsahuje sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastímu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovila. Vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu sa neodporúča podávať filgrastím v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii. Predbežné dôkazy pozorované na malej skupine pacientov liečených súbežne s filgrastímom a 5-fluorouracylom poukazujú na to, že sa priebeh neutropénie môže zhoršiť.

Možné interakcie s ostatnými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ v klinických pokusoch nepreskúmali.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, pravdepodobne môže zvýšiť účinok filgrastímu. Hoci táto interakcia ešte nebola formálne preskúmaná, neexistuje dôkaz o tom, že táto interakcia je škodlivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití filgrastímu u gravidných žien. Existujú literárne údaje popisujúce transplacentárny prechod filgrastímu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Filgrastím sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Laktácia

Nie je známe, či sa filgrastím vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie filgrastímu do mlieka sa na zvieratách neštudovalo. Rozhodnutie, či prerušiť alebo neprerušiť dojčenie alebo pokračovať či prerušiť liečbu filgrastímom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby filgrastímom pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Filgrastím má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacient pociťuje únavu, treba ho upozorniť na opatrnosť pri vedení vozidla a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Počas klinických štúdií bolo Biograstimu vystavených 541 pacientov s rakovinou a 188 zdravých dobrovoľníkov. Bezpečnostný profil Biograstímu, ktorý sa pozoroval v týchto klinických štúdiách, zodpovedal tomu, čo bol hlásený s referenčným produktom použitým v týchto štúdiách.

Syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže ohroziť život, ak sa oneskorí liečba, sa zaznamenal menej často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) u pacientov s nádorovým ochorením podstupujúcich chemoterapiu a zdravých darcov podstupujúcich mobilizáciu kmeňových krvotvorných buniek periférnej krvi po podaní G-CSF; pozri časť 4.4 a bod „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ v časti 4.8.

Následujúce nežiaduce účinky a frekvencia ich výskytu bola pozorovaná pri liečbe filgrastímom na základe publikovaných informácií.

Základom pre opis výskytu nežiaducich účinkov sú tieto údaje o frekvencii:

Veľmi časté:	$\geq 1/10$
Časté:	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté:	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Zriedkavé:	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Veľmi zriedkavé:	$< 1/10\,000$
Neznáme:	z dostupných údajov.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

U pacientov s rakovinou

Počas klinického skúšania boli najčastejšími nežiaducimi účinkami pri podávaní filgrastímu v odporúčanom dávkovaní mierna až stredne silná muskuloskeletárna bolesť vyskytujúca sa u 10 % pacientov a ťažká muskuloskeletárna bolesť u 3 % pacientov. Muskuloskeletárna bolesť sa dá zvyčajne zvládnuť štandardnými analgetikami. Medzi menej časté nežiaduce účinky patria ťažkosti s močením, najmä mierna alebo stredne závažná dyzúria.

V randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdiách, filgrastím nezvýšil výskyt nežiaducich účinkov spojených s cytotoxickou chemoterapiou. Medzi nežiaduce účinky hlásené s rovnakou frekvenciou u pacientov liečených kombináciou filgrastím/chemoterapia a placebo/chemoterapia patrí nevoľnosť a dývanie, alopecia, hnačka, slabosť, nechutenstvo, mukozitída, bolesť hlavy, kašeľ, kožná vyrážka, bolesť hrudníka, celková slabosť, bolesť hrdla, zápcha a nešpecifikovaná bolesť.

Pozorovali sa reverzibilné, od dávky závislé a obvykle mierne alebo stredne závažné zvýšenia laktátdehydrogenázy (LDH) u približne 50 % pacientov, alkalickkej fosfatázy u približne 35 % pacientov, sérovej kyseliny močovej u približne 25 % pacientov a gama-glutamyltranspeptidázy (GGT) u približne 10 % pacientov pri použití filgrastímu v odporúčaných dávkach.

Zriedkavo sa pozorovalo prechodné zníženie krvného tlaku, ktoré nevyžadovalo klinickú liečbu.

U pacientov dostávajúcich G-CSF boli po alogénnej transplantácii kostnej drene hlásené GvHD a úmrtia (pozri časť 5.1).

Cievne poruchy vrátane veno-okluzívneho ochorenia a poruchy objemu telesných tekutín sa v zriedkavých prípadoch pozorovali u pacientov, ktorí sa podrobili chemoterapii vo vysokých dávkach pred transplantáciou autológnej kostnej drene. Príčinná súvislosť s liečbou filgrastímom nebola potvrdená.

U pacientov liečených filgrastímom sa veľmi zriedkavo pozorovali prípady kožnej vaskulitídy. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov, ktorým bol podávaný filgrastím nie je známy.

Príležitostne sa pozoroval výskyt Sweetovho syndrómu (akútna febrilná dermatóza). Hoci významné percento týchto pacientov trpelo leukémiou, stavom, ktorý sa spája so Sweetovým syndrómom, príčinná súvislosť s filgrastímom nebola určená.

V jednotlivých prípadoch sa pozorovalo zhoršenie reumatoidnej artritídy.

U pacientov s rakovinou liečených filgrastimom sa zaznamenala pseudodna.

Zriedkavé pľúcne nežiaduce účinky vrátane intersticiálnej pneumónie, pľúcneho edému a pľúcnych infiltrátov sa v niektorých prípadoch pozorovali s následným zlyhaním pľúc alebo tiesňovým respiračným syndrómom dospelých (ARDS), ktorý môže zapríčiniť smrť (pozri časť 4.4).

Alergické reakcie: reakcie alergického typu, vrátane anafylaxie, kožnej vyrážky, urtikárie, angioedému, dyspnoe a hypotenzie, vyskytujúce sa v úvodnej alebo dodatočnej liečbe, sa zaznamenali u pacientov užívajúcich filgrastím. Celkovo boli hlásenia častejšie po intravenóznom podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy zopakovali, takže sa predpokladá príčinný vzťah. Filgrastím sa musí natrvalo vysadiť u pacientov, ktorí mali skúsenosti so závažnou alergickou reakciou.

U pacientov s kosáčikovitou anémiou boli hlásené ojedinelé prípady kríz kosáčikovitej anémie (pozri časť 4.4).

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšené LDH, zvýšená kyselina močová
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Zriedkavé	Cievna porucha
	Menej časté	Syndróm kapilárneho presakovania*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ, bolesť hrdla
	Veľmi zriedkavé	Pľúcne infiltráty
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nevoľnosť/vracanie
	Časté	Zápcha, anorexia, hnačka, mukozitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie GGT
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Alopécia, kožná vyrážka
	Veľmi zriedkavé	Sweetov syndróm, kožná vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť v hrudníku, muskuloskeletárna bolesť
	Veľmi zriedkavé	Zhoršenie reumatoidnej artritídy
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Poruchy močenia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava, celková slabosť
	Menej časté	Nešpecifikovaná bolesť
	Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie

*Pozri bod „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ v časti 4.8.

U zdravých darcov, ktorí podstúpili mobilizáciu kmeňových krvotvorných buniek periférnej krvi

Najčastejšie uvádzaným nežiaducim účinkom bola mierna až stredne závažná prechodná muskuloskeletárna bolesť. Leukocytóza ($WBC > 50 \times 10^9/l$) sa pozorovala u 41 % darcov a prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastímu a leukaferéze sa pozorovala u 35 % darcov.

U zdravých darcov, ktorým bol podávaný filgrastím sa pozorovalo prechodné, malé zvýšenie hladín alkalickéj fosfatázy, LDH, SGOT (sérovej glutamín oxaloacetátvej transaminázy) a kyseliny močovej. Toto zvýšenie bolo bez klinických následkov.

Veľmi zriedkavo sa pozorovalo zhoršenie artritických symptómov.

Veľmi zriedkavo boli hlásené symptómy, ktoré naznačovali ťažké alergické reakcie.

V štúdiách zameraných na darcov PBPC sa pozorovali bolesti hlavy, zrejme v dôsledku podávania filgrastímu.

U zdravých darcov a pacientov po podávaní G-CSF sa často pozorovali vo všeobecnosti asymptomatické prípady splenomegálie a veľmi zriedkavé prípady ruptúry sleziny (pozri časť 4.4).

U zdravých darcov boli po uvedení na trh hlásené pľúcne nežiaduce účinky (hemoptýza, pľúcna hemorágia, pľúcna infiltrácia, dyspnoe a hypoxia) (pozri časť 4.4).

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Leukocytóza, trombocytopenia
	Menej časté	Poruchy sleziny
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšené LDH
	Menej časté	Zvýšený SGOT, hyperurikémia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Menej časté	Syndróm kapilárneho presakovania*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť
	Menej časté	Zhoršenie reumatoidnej artritídy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Ťažké alergické reakcie

*Pozri bod „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ v časti 4.8.

U pacientov s SCN

Pri liečbe filgrastímom sa u pacientov s SCN hlásili nežiaduce účinky, pričom sa u niektorých pacientov ich výskyt postupne s časom znižoval.

Najčastejšie nežiaduce účinky pripisované filgrastímu sú bolesti kostí a celková muskuloskeletárna bolesť.

Medzi ostatné nežiaduce účinky patrí zväčšenie sleziny, ktoré môže byť v malej časti prípadov progresívne a trombocytopenia. Krátko po začatí liečby filgrastímom sa u menej ako 10 % pacientov vyskytli bolesti hlavy a hnačka. Taktiež boli hlásené anémia a epistaxia.

Pozorovalo sa prechodné zvýšenie hladiny sérovej kyseliny močovej, laktátdehydrogenázy a alkalickéj fosfatázy bez klinických prejavov. Pozoroval sa prechodný mierny pokles hladiny glukózy v krvi po požití potravy.

Medzi nežiaduce účinky, ktoré je možno spájať s liečbou filgrastímom a ktoré sa typicky vyskytujú u < 2 % pacientov s SCN, patria reakcie v mieste vpichu, bolesti hlavy, hepatomegália, artralgia, alopecia, osteoporóza a vyrážka.

Počas dlhotrvajúcej liečby sa kožná vaskulitída vyskytla u 2 % pacientov s SCN. V ojedinelých prípadoch sa vyskytla proteinúria/hematúria.

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia, splenomegália
	Časté	Trombocytopenia
	Menej časté	Poruchy sleziny
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Pokles glukózy, zvýšenie alkalického fosfatázy, zvýšenie LDH, hyperurikémia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Epistaxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Alopécia, kožná vaskulitída, bolesť v mieste vpichu, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť
	Časté	Osteoporóza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Hematúria, proteinúria

U pacientov s HIV

V klinických štúdiách boli jedinými nežiaducimi účinkami, ktoré sa pripisovali podávaniu filgrastímu muskuloskeletárna bolesť, prevažne mierna až stredne závažná bolesť kostí a myalgia. Výskyt týchto nežiaducich účinkov bol podobný ako u pacientov s rakovinou.

V súvislosti s liečbou filgrastímom sa u menej ako 3 % pacientov pozorovalo zväčšenie sleziny. Vo všetkých prípadoch bolo mierneho až stredne ťažkého stupňa po palpačnom vyšetrení a klinický nález bol benígny. Žiadny pacient nemal diagnózu hypersplenizmu a žiadny pacient nepodstúpil splenektómiu. Splenomegália je častým nálezom u pacientov s infekciou HIV a je prítomná v rôznych stupňoch u väčšiny pacientov s AIDS, vzťah k liečbe filgrastímom nie je jasný.

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Poruchy sleziny
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Po uvedení G-CSF na trh sa zaznamenali prípady syndrómu kapilárneho presakovania. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

Prerušenie liečby filgrastímom zvyčajne vedie k 50 % zníženiu počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s návratom k normálnym hodnotám v priebehu 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulanciá, faktory stimulujúce kolónie, ATC kód: L03AA02

Biograstim je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Biograstim obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastím) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi v priebehu 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov s SCN môže filgrastím navodiť mierne zvýšenie počtu cirkulujúcich eozinofilov alebo bazofilov voči základnej hladine. Niektorí títo pacienti môžu mať eozinofíliu alebo bazofíliu pred liečbou. Pri dodržaní odporúčaného dávkovania závisí zvýšenie počtu neutrofilov od dávky. Neutrofilý vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastímom, majú normálnu alebo lepšiu funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastímom klesá počet cirkulujúcich neutrofilov o 50 % v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastímu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu významne znižuje výskyt, závažnosť a trvanie neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastímom významne skracuje čas trvania febrilnej neutropénie, užívania antibiotík a hospitalizácie po chemoterapii akútnej myeloidnej leukémie alebo po myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Výskyt horúčky a zaznamenaných infekcií nebola znížená. Čas trvania horúčky sa u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu liečbu s následnou transplantáciou kostnej drene neskrátil.

Použitie filgrastímu, či už samotného alebo po chemoterapii vedie k mobilizácii krvotvorných kmeňových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC je možné odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxickú terapiu vo vysokých dávkach, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako doplnok k nej. Podanie progenitorových buniek kostnej drene urýchľuje zotavenie krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov.

U príjemcov alogénnych periférnych progenitorových buniek mobilizovaných filgrastímom došlo podstatne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času neliečenej obnovy počtu trombocytov v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia hodnotiaca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou poukázala na zvýšenie rizika výskytu GvHD, mortality spojenej s liečbou (TRM, *treatment related mortality*) a mortality po podaní G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii sa u pacientov s akútnou a chronickou myelogénnou leukémiou nezistil žiadny vplyv na riziko výskytu GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií o alogénnych transplantáciách vrátane výsledkov z deviatich prospektívnych randomizovaných klinických skúšaní, 8 retrospektívnych štúdií a 1 štúdie typu prípad - kontrola sa nezistil vplyv na riziko výskytu akútnej GvHD, chronickej GvHD ani včasnej mortality spojenej s liečbou.

Relatívne riziko (95 % IS) výskytu GvHD a TRM po liečbe s G-CSF po transplantácii kostnej drene					
<i>Publikácia</i>	<i>Obdobie trvania štúdie</i>	<i>N</i>	<i>Akútny stupeň II-IV GvHD</i>	<i>Chronická GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; niektoré štúdie používali GM-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov).					
^b Analýza zahŕňa pacientov, ktorí počas tohto obdobia podstúpili transplantáciu kostnej drene.					

Pred alogénnou PBPC transplantáciou sa použitie filgrastímu na mobilizáciu PBPC zdravých darcov umožňuje získanie 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti, a to u väčšiny darcov po dvoch leukaferézach. U zdravých darcov sa dávka 10 µg/kg/deň podáva subkutánne počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dňoch.

Podávanie filgrastímu pacientom, deťom alebo dospelým s SCN (ťažkou vrodenou, cyklickou a idiopatickou neutropéniou) vedie k pretrvávajúcemu zvýšeniu absolútneho počtu neutrofilov v periférnej krvi a k redukcii infekcie a súvisiacich príhod.

Podávanie filgrastímu pacientom s HIV infekciou vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo myelosupresívnych liekov. Nebolo dokázané, že pacienti s HIV infekciou liečení filgrastímom vykazujú zvýšenú HIV replikáciu.

G-CSF tak, ako i iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky.

Účinnosť a bezpečnosť Biograstimu sa posudzovala v randomizovanej, kontrolovanej fáze III štúdie pri rakovine prsníka, rakovine pľúc a Non-Hodgkin Lymfóme. Nie sú žiadne relevantné rozdiely medzi Biograstimom a referenčným liekom, čo sa týka trvania závažnej neutropénie a výskytu febrilnej neutropénie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Randomizovaná, jednostranne slepá, krossoverová štúdia jednotlivcej dávky na 196 zdravých dobrovoľníkoch preukázala, že farmakokinetický profil Biograstimu bol porovnateľný so štúdiou referenčného lieku po subkutánnom a intravenóznom podaní.

Klírens filgrastímu po subkutánnom a po intravenóznom podaní sa dá charakterizovať farmakokinetikou 1 rádu. Priemerný polčas eliminácie filgrastímu zo séra je približne 3,5 hodiny s hodnotou klírensu približne 0,6 ml/min./kg. Kontinuálna infúzia filgrastímu pacientom, ktorí sa zotavili po autológnej transplantácii kostnej drene, trvajúca až do 28 dní neviedla k akumulácii lieku a polčas eliminácie mal porovnateľné hodnoty. Koncentrácia filgrastímu v sére je priamo úmerná dávke, či už bol podaný intravenózne alebo subkutánne. Po subkutánnom podaní lieku v odporúčaných dávkach sa v sére koncentrácie udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 až 16 hodín. Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

U pacientov s rakovinou bol farmakokinetický profil po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní Biograstimu a referenčného lieku porovnateľný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a lokálnej znášanlivosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické údaje z obvyklých štúdií toxicity opakovanej dávky preukázali očakávané farmakologické účinky vrátane zvýšeného počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie kostnej drene, extramedulárnej hematopoézy a zväčšenej sleziny.

Nepozoroval sa žiadny účinok na plodnosť samcov a samíc potkanov alebo graviditu potkanov. Zo štúdií na potkanoch a králikoch neexistujú žiadne dôkazy o teratogenosti filgrastímu. U králikov sa pozoroval zvýšený výskyt embryálnych strát, ale nepozorovali sa žiadne malformácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Biograstim sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Zriedený filgrastím sa môže adsorbovať na sklenené a plastové materiály, okrem riedenia uvedeného v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného infúzneho roztoku sa preukázali na 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za podmienky a čas uchovávaní pri používaní zodpovedá používateľ a normálne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s pevne pripojenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele s bezpečnostným zariadením na predchádzanie poranenia pichnutím ihlou a zabránenie opakovaného použitia alebo bez bezpečnostného zariadenia.

Balenie obsahuje 1,5 alebo 10 naplnených injekčných striekačiek s 0,8 ml roztoku alebo viacnásobné balenie obsahujúce 10 (2 balenia po 5) naplnených injekčných striekačiek s 0,8 ml roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, Biograstim sa môže riediť infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %).

Riedenie na konečnú koncentráciu nižšiu ako 0,2 MIU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže len číry roztok bez častíc.

Pacientom liečeným filgrastímom, ktorý je zriedeným na koncentráciu nižšiu ako 1,5 MIU (15 µg) na ml, sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA).

Príklad: V konečnom injekčnom objeme 20 ml, sa má k celkovej dávke filgrastímu nižšej ako 30 MIU (300 µg) podať 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) roztoku ľudského albumínu.

Po zriedení v infúznom roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) je Biograstim kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi, vrátane PVC, polyolefínu (kopolyméru polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Biograstim neobsahuje žiadne konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú striekačky Biograstimu určené len na jednorazové použitie.

Stabilita Biograstimu nie je nepriaznivo ovplyvnená vystaveniu mrznúcim teplotám.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2008.

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júla 2013.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litva

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Nemecko

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A
POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Biograstim 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (300 mikrogramov) filgrastímu v 0,5 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

1 naplnená injekčná striekačka, ktorá obsahuje 0,5 ml.

5 naplnených injekčných striekačiek, ktoré obsahujú 0,5 ml.

5 naplnených injekčných striekačiek s bezpečnostným zariadením, ktoré obsahujú 0,5 ml.

10 naplnených injekčných striekačiek, ktoré obsahujú 0,5 ml.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/450/001 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/08/450/002 5 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/08/450/004 10 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/08/450/009 5 naplnených injekčných striekačiek s bezpečnostným zariadením

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Biograstim 30 MIU/0,5 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Biograstim 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (480 mikrogramov) filgrastímu v 0,8 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

1 naplnená injekčná striekačka, ktorá obsahuje 0,8 ml.

5 naplnených injekčných striekačiek, ktoré obsahujú 0,8 ml.

5 naplnených injekčných striekačiek s bezpečnostným zariadením, ktoré obsahujú 0,8 ml.

10 naplnených injekčných striekačiek, ktoré obsahujú 0,8 ml.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/450/005 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/08/450/006 5 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/08/450/008 10 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/08/450/010 5 naplnených injekčných striekačiek s bezpečnostným zariadením

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Biograstim 48 MIU/0,8 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia etiketa na viacnásobnom balení s blue box

1. NÁZOV LIEKU

Biograstim 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (300 mikrogramov) filgrastímu v 0,5 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

Viacnásobné balenie: 10 (2 balenia po 5) naplnených injekčných striekačiek, ktoré obsahujú 0,5 ml.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/450/003 2 x 5 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia etiketa na viacnásobnom balení s blue box

1. NÁZOV LIEKU

Biograstim 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (480 mikrogramov) filgrastímu v 0,8 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

Viacnásobné balenie : 10 (2 balenia po 5) naplnených injekčných striekačiek, ktoré obsahujú 0,8 ml.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/450/007 2 x 5 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka viacnásobného balenia - bez blue box

1. NÁZOV LIEKU

Biograstim 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (300 mikrogramov) filgrastímu v 0,5 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

5 naplnených injekčných striekačiek, ktoré obsahujú 0,5 ml. Súčasť viacnásobného balenia - nemôžu sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/450/003 2 x 5 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Biograstim 30 MIU/0,5 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka viacnásobného balenia - bez blue box

1. NÁZOV LIEKU

Biograstim 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (480 mikrogramov) filgrastímu v 0,8 ml roztoku (60 MIU/ml, 600 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný alebo infúzny roztok

5 naplnených injekčných striekačiek, ktoré obsahujú 0,8 ml. Súčasť viacnásobného balenia - nemôžu sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie a intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

Používajte podľa návodu:

Miesto na predpísanú dávku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po zriedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/450/007 2 x 5 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Biograstim 48 MIU/0,8 ml

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Naplnená injekčná liekovka****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA**

Biograstim 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

s.c.

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Naplnená injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Biograstim 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

Filgrastím

s.c.

i.v.

2. SPÔSOB A PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,8 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Biograstim 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok Biograstim 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

filgrastím

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Biograstim a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Biograstim
3. Ako používať Biograstim
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Biograstim
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Informácie o podávaní lieku samotným pacientom
8. Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

1. Čo je Biograstim a na čo sa používa

Čo je Biograstim

Biograstim obsahuje liečivo filgrastím. Filgrastím je biotechnologickým spôsobom vyrobená bielkovina v baktérii nazývanej *Escherichia coli*. Patrí do skupiny bielkovín nazývaných cytokíny a je veľmi podobná prírodnej bielkovine, ktorá sa prirodzene vytvára vo vašom tele (faktor stimulujúci kolónie granulocytov [G-CSF]). Filgrastím stimuluje kostnú dreň (tkanivo, kde sa vytvárajú nové krvinky), aby sa v nej tvorilo viac krviniek, najmä niektorých typov bielych krviniek. Biele krvinky sú dôležité, pretože pomáhajú vášmu organizmu bojovať s infekciou.

Na čo sa Biograstim používa

Lekár vám predpísal Biograstim, aby pomohol vášmu telu tvoriť viac bielych krviniek. Lekár vám povie, prečo sa liečite Biograstimom. Biograstim je užitočný pri niekoľkých rôznych stavoch, ktoré sú:

- chemoterapia;
- transplantácia kostnej drene;
- ťažká chronická neutropénia (nízky počet bielych krviniek);
- neutropénia u pacientov s HIV infekciou;
- mobilizácia kmeňových buniek periférnej krvi (na účely ich darovania).

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako použijete Biograstim

Nepoužívajte Biograstim

- ak ste alergický na filgrastím alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Biograstim, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru

- keď máte kašeľ, horúčku a ťažkosti s dýchaním. Môže to byť dôsledok pľúcneho ochorenia (pozri časť „4. Možné vedľajšie účinky“).
- keď trpíte kosáčikovitou anémiou (dedičné ochorenie charakterizované červenými krvinkami v tvare kosáka).
- keď máte bolesti hornej časti brucha alebo bolesti na špičke ramena. Môže to byť dôsledok poruchy sleziny (pozri časť „4. Možné vedľajšie účinky“).
- keď máte konkrétne poruchy krvi (napr. Kostmanov syndróm, myelodysplastický syndróm, rôzne druhy leukémie).
- keď máte osteoporózu. Váš lekár vám môže pravidelne kontrolovať hustotu kostí.
- keď trpíte akýmkoľvek iným ochorením, hlavne ak si myslíte, že máte infekciu.

Ak absolvujete zobrazovacie vyšetrenie kostí, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, že sa liečite Biograstimom.

Počas liečby Biograstimom vám budú pravidelne robiť krvné testy, kvôli počtu neutrofilov a iných bielych krviniek v krvi. Táto informácia povie vášmu lekárovi, aká úspešná je liečba a taktiež mu naznačí, či treba v liečbe pokračovať.

Iné lieky a Biograstim

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Biograstim nepoužívajte počas 24 hodín pred chemoterapiou a 24 hodín po chemoterapii.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Biograstim sa netestoval na tehotných ženách. Preto váš lekár môže usúdiť, že by ste nemali používať tento liek.

Nie je známe, či filgrastim prechádza do materského mlieka. Preto váš lekár môže rozhodnúť, že počas dojčenia tento liek nesmiete užívať.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keď ste vyčerpaný, neved'te vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

Biograstim obsahuje sorbitol a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred použitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Biograstim

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je...

Množstvo Biograstimu, ktoré budete potrebovať závisí od ochorenia, na ktoré vám bol predpísaný a od vašej hmotnosti. Lekár vám oznámi, kedy Biograstim prestanete užívať. Je úplne normálne prejsť niekoľkými cyklami liečby Biograstimom.

Biograstim a chemoterapia

Zvyčajná dávka je 0,5 milióna medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Napríklad, ak vážite 60 kg, vaša denná dávka bude 30 miliónov medzinárodných jednotiek (MIU). Za normálnych okolností dostanete vašu prvú dávku Biograstimu najmenej 24 hodín po chemoterapii. Zvyčajná dĺžka liečby je približne 14 dní. Pri niektorých typoch ochorenia môže byť potrebná liečba, ktorá trvá až jeden mesiac.

Biograstim a transplantácia kostnej drene

Zvyčajná úvodná dávka je 1 milión medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Napríklad, ak vážite 60 kg, vaša denná dávka bude 60 miliónov medzinárodných jednotiek (MIU). Za normálnych okolností dostanete vašu prvú dávku Biograstimu najmenej 24 hodín po chemoterapii, avšak v priebehu 24 hodín pred transplantáciou kostnej drene. Lekár vám denne spraví krvné vyšetrenia, aby videl, ako zaberá liečba a aby pre vás našiel najlepšiu dávku. Keď počet bielych krviniek v krvi dosiahne určitý počet, liečba sa ukončí.

Biograstim a ťažká chronická neutropénia

Zvyčajná úvodná dávka je medzi 0,5 miliónom a 1,2 miliónom medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň v jednej alebo rozdelennej dávke. Lekár vám urobí krvné vyšetrenia, pri ktorých sa ukáže účinnosť vašej liečby a zistí sa, ktorá dávka je pre vás najlepšia. Neutropénia si vyžaduje dlhodobú liečbu Biograstimom.

Biograstim a neutropénia u pacientov s HIV infekciou

Zvyčajná úvodná dávka je medzi 0,1 miliónom a 0,4 miliónmi medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Lekár vám v pravidelných intervaloch urobí krvné vyšetrenia, pri ktorých sa ukáže účinnosť vašej liečby. Keď sa počet bielych krviniek v krvi vráti do normálu, je možné frekvenciu dávok znížiť na menej ako jedenkrát za deň. Lekár bude pokračovať v pravidelnom vyšetrovaní krvi a odporučí vám najlepšiu dávku. Dlhodobá liečba Biograstimom môže byť potrebná na udržanie normálneho počtu bielych krviniek vo vašej krvi.

Biograstim a mobilizácia kmeňových buniek periférnej krvi

Ak ste darcom kmeňových buniek sám pre seba, zvyčajná dávka je 0,5 miliónom až 1,0 milión medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Liečba Biograstimom bude trvať do 2 týždňov a vo výnimočných prípadoch aj dlhšie. Lekár bude sledovať vašu krv a určí najlepší čas na odber kmeňových buniek.

Ak ste darcom kmeňových buniek pre inú osobu, zvyčajná dávka je 1 milión medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Liečba Biograstimom bude trvať 4 až 5 dní.

Spôsob podania

Tento liek sa podáva injekciou, buď ako intravenózna (IV) infúzia (kvapkacia infúzia) alebo subkutánna (SC) injekcia (do tkaniva hneď pod kožu). Ak dostávate tento liek subkutánnou injekciou, lekár vám môže navrhnúť, aby ste si ju podávali sami. Lekár alebo sestra vás naučia, ako to urobiť. Nepokúšajte sa to robiť sami, bez predchádzajúceho tréningu. Niektoré informácie, ktoré potrebujete sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa, ale správna liečba vášho ochorenia vyžaduje úzku a nepretržitú spoluprácu s vaším lekárom.

Ak použijete viac Biograstimu, ako máte

Ak použijete viac Biograstimu ako máte, čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete použiť Biograstim

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú injekciu.

Ak prestanete používať Biograstim

Skôr ako prestanete užívať Biograstim, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Dôležité vedľajšie účinky

- Zaznamenané boli alergické reakcie, ako napríklad kožné vyrážky, vyvýšené svrbivé miesta na koži a závažné alergické reakcie sprevádzané slabosťou, poklesom krvného tlaku, ťažkosťami s dýchaním a opuchom tváre. Ak máte pocit, že máte tento typ reakcie, prestaňte používať injekcie Biograstimu a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.
- Zaznamenaná bola zväčšená slezina a prípady prasknutia sleziny. Niektoré prípady prasknutej sleziny boli smrteľné. Je dôležité, aby ste sa v prípade, že pocítite **bolesť na ľavej strane hornej časti brucha alebo bolesť v ľavom pleci**, ihneď skontaktovali s lekárom, pretože môže ísť o problém s vašou slezinou.
- Kašeľ, horúčka a ťažké alebo bolestivé dýchanie môžu byť znamením závažných pľúcnych vedľajších účinkov, ako sú zápal pľúc a syndróm akútnej respiračnej tiesne, ktoré môžu byť smrteľné. Ak máte horúčku alebo ktorýkoľvek z týchto príznakov, je dôležité sa ihneď skontaktovať s vaším lekárom.
- Ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledujúcich vedľajších účinkov, je dôležité okamžite kontaktovať vášho lekára: opuchy alebo zdureniny, ktoré môžu byť spojené s menej častým močením, ťažkosťami s dýchaním, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú rýchlo. Môžu to byť príznaky menej často sa vyskytujúceho (môže postihovať až 1 zo 100 osôb) ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje presakovanie krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje okamžitú lekársku starostlivosť.
- Ak máte kosáčikovitú anémiu, uistite sa, že ste o tom pred liečbou Biograstimom informovali vášho lekára. Ku kríze kosáčikovitej anémie došlo u niektorých pacientov s kosáčikovitou anémiou, ktorým bol podaný filgrastím.
- Filgrastím môže spôsobiť bolesť kostí a svalov, čo je veľmi častý (môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí) vedľajší účinok. Spýtajte sa vášho lekára, ktorý liek vám s tým pomôže.

Môžete sa stretnúť sa nasledovnými ďalšími vedľajšími účinkami:

U pacientov s rakovinou

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- zvýšené hladiny niektorých enzýmov v pečeni alebo v krvi; vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi;
- nevoľnosť; vracanie;
- bolesť na hrudníku.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- bolesť hlavy;
- kašeľ; bolesť hrdla;
- zápcha; strata chuti do jedla; hnačka; mukozitída, čiže bolestivý zápal a tvorenie vredov na slizniciach vystielajúcich tráviaci trakt;
- vypadávanie vlasov; vyrážka;
- únava; celková slabosť.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- nešpecifikovaná bolesť.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- cievne poruchy, ktoré môžu spôsobovať bolesť, sčervenanie a opuchy končatín.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí):

- bolestivé kožné vyvýšeniny slivkovej farby na končatinách a niekedy na tvári a krku s horúčkou (Sweetov syndróm); zápal krvných ciev, často s kožnou vyrážkou;
- zhoršenie reumatických stavov;
- bolesť alebo problémy s močením.

Neznáme (frekvenciu výskytu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- odmietnutie transplantovanej kostnej drene;
- prechodné zníženie krvného tlaku;
- bolesť a opuch kĺbov podobné dne.

U zdravých darcov kmeňových buniek

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- zvýšenie počtu bielych krviniek; zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo modrín;
- bolesť hlavy.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- zvýšené hladiny niektorých enzýmov v krvi.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- zvýšené hladiny niektorých enzýmov v pečeni; vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi;
- zhoršenie reumatických stavov.

Neznáme (frekvenciu výskytu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- kašeľ; horúčka a ťažkosti s dýchaním alebo vykašľavanie krvi.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- zníženie počtu červených krviniek, ktoré môže spôsobiť bledosť pokožky a vyvolať slabosť alebo dýchavičnosť;
- nízke hladiny glukózy v krvi; zvýšené hladiny niektorých enzýmov v krvi; vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi;
- krvácanie z nosa.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo modrín;
- bolesť hlavy;
- hnačka;
- zväčšená pečeň;
- vypadávanie vlasov; zápal krvných ciev, často s kožnou vyrážkou; bolesť v mieste vpichu; vyrážka;
- úbytok vápnika v kostiach; bolesť kĺbov.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- krv v moči; bielkoviny v moči.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Biograstim

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na naplnenej injekčnej striekačke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo sú v ňom častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Biograstim obsahuje

- Liečivo je filgrastím. Každý ml injekčného alebo infúzneho roztoku obsahuje 60 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (600 mikrogramov) filgrastímu.
Biograstim 30 MIU/0,5 ml: každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU].(300 µg) filgrastímu v 0,5 ml roztoku.
Biograstim 48 MIU/0,8 ml: každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU].(480 µg) filgrastímu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.

Ako vyzerá Biograstim a obsah balenia

Biograstim je injekčný alebo infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke s bezpečnostným zariadením alebo bez neho. Biograstim je číry a bezfarebný roztok. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje buď 0,5 ml, alebo 0,8 ml roztoku.

Biograstim sa dodáva v baleniach s 1, 5 alebo 10 naplnenými injekčnými striekačkami alebo vo viacnásobných baleniach s 10 (2 balenia po 5) naplnenými injekčnými striekačkami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Merckle Biotec GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Nemecko

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Informácie o podávaní lieku samotným pacientom

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si svojpomocne podať injekciu Biograstimu. Je dôležité, aby ste si neskúšali aplikovať injekciu sami, pokiaľ ste neabsolvovali u doktora alebo sestry špeciálne školenie. Ak si nie ste istý, že ste si schopný podať injekciu sami alebo máte akékoľvek otázky, požiadajte lekára alebo sestru o pomoc.

Je dôležité, aby ste použité injekčné striekačky odhodili do nádoby na bezpečnú likvidáciu použitých injekčných striekačiek.

Ako si podám injekciu Biograstimu?

Injekciu si budete musieť aplikovať do tkaniva hneď pod kožu. Tento postup sa nazýva podkožná injekcia. Injekciu si budete musieť podávať každý deň približne v rovnakom čase.

Pomôcky na podanie lieku

Na podanie subkutánnej injekcie budete potrebovať:

- naplnenú injekčnú striekačku Biograstimu;
- alkoholové tampóny alebo niečo podobné;
- nádobu na bezpečnú likvidáciu použitých striekačiek (plastickú nádobu, ktorú vám poskytne nemocnica alebo lekáreň).

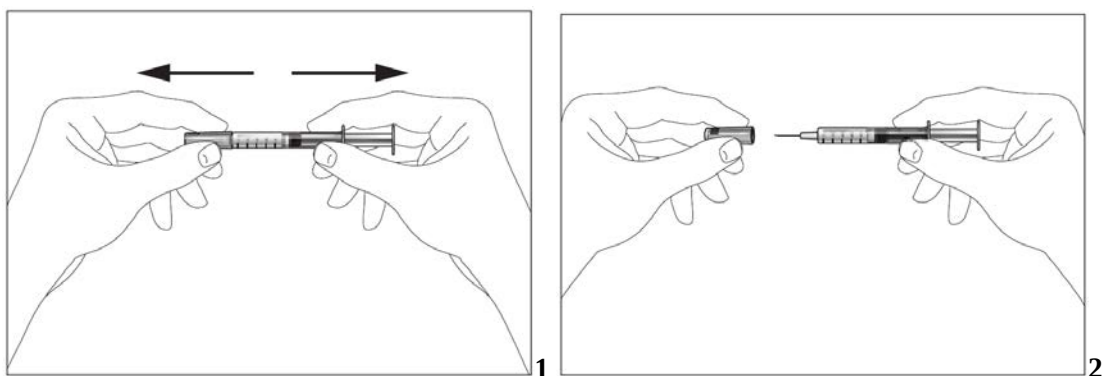
Ako sa mám pripraviť na podanie subkutánnej injekcie Biograstimu?

1. Injekcie sa snažte podávať každý deň približne v rovnakom čase.
2. Naplnenú injekčnú striekačku Biograstimu vyberte z chladničky.
3. Na obale naplnenej injekčnej striekačky skontrolujte dátum expirácie (EXP). Nepoužívajte liek ak dátum expirácie presiahol posledný deň uvedeného mesiaca.
4. Skontrolujte vzhľad Biograstimu. Musí to byť číra a bezfarebná tekutina. Ak obsahuje častice, liek nesmiete použiť.
5. Pre pohodlnejšie podanie injekcie nechajte naplnenú injekčnú striekačku postáť 30 minút, aby dosiahla izbovú teplotu alebo ju niekoľko minút držte v rukách. Nezohrievajte Biograstim žiadnym iným spôsobom (napríklad, nezohrievajte ju v mikrovlnnej rúre alebo v teplej vode).
6. **Neodstraňujte** kryt striekačky, pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.
7. **Dôkladne si umyte ruky.**
8. Nájdite si pohodlné a dobre osvetlené miesto a všetko čo potrebujete si položte tak, aby ste na to dosiahli (naplnenú injekčnú striekačku Biograstimu, alkoholové utierky a nádobu na bezpečnú likvidáciu).

Ako si pripravím injekciu Biograstimu?

Pred podaním injekcie Biograstimu musíte spraviť nasledovné:

1. Chyťte striekačku a jemne odstráňte kryt z ihly bez krútenia. Kryt potiahnite tak, ako vidíte na obrázku 1 a 2. Nechytajte ihlu a netlačte piest.

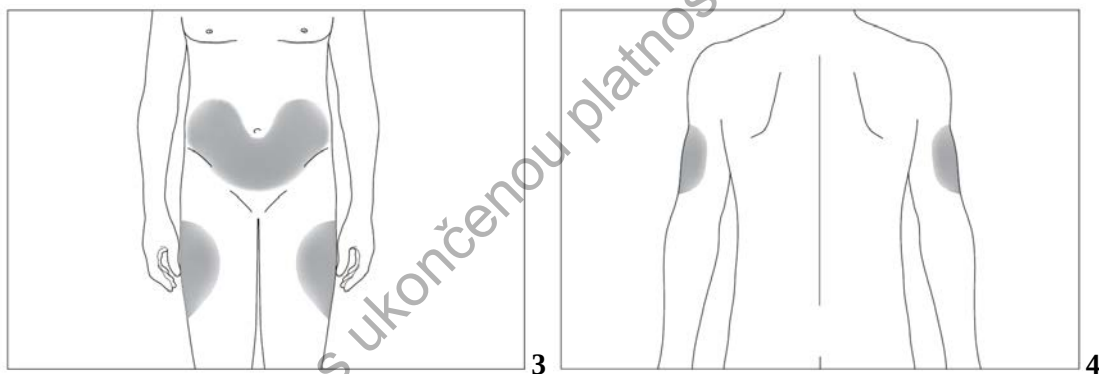


2. V naplnenej injekčnej striekačke môžete spozorovať malú vzduchovú bublinu. Ak sú prítomné vzduchové bubliny, jemne poklepte prstami po striekačke, až kým sa vzduchové bubliny vznesú na vrch striekačky. Striekačku držte ihlou nahor a potlačením piestu vytlačte zo striekačky všetok nadbytočný vzduch.
3. Striekačka má na svojom tele stupnicu. Potlačte piest na striekačke až po číslo (ml), ktoré zodpovedá dávke Biograstimu, ktorú vám predpísal lekár.
4. Znovu skontrolujte či je dávka Biograstimu v striekačke správna.
5. Teraz môžete naplnenú injekčnú striekačku použiť.

Kam mám umiestniť injekciu?

Najvhodnejšie miesta na podanie injekcie sú:

- predná plocha stehien; a
- brucho, okrem oblasti okolo pupka (pozri obrázok 3).

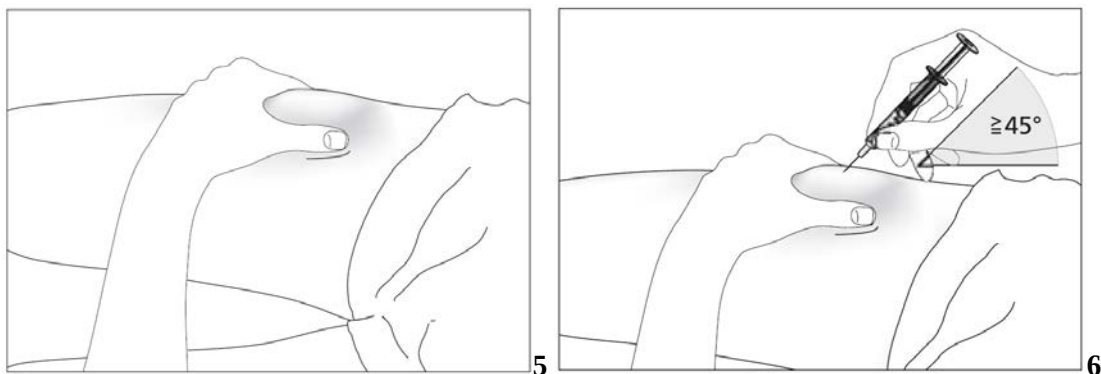


Ak vám podáva injekciu niekto iný, môže použiť aj zadnú časť ramena (pozri obrázok 4).

Aby sa predišlo riziku vzniku bolesti jedného miesta, odporúča sa každý deň meniť miesto vpichu.

Ako si podám injekciu?

1. Pomocou alkoholového tampónu si vydezinfikujte kožu a medzi palcom a ukazovákom si uchopíte kožu bez toho, aby ste ju príliš stlačili (pozri obrázok 5).
2. Ihlu zaveďte do kože celú tak, ako vám to ukázal váš lekár alebo sestra (pozri obrázok 6).
3. Mierne vytiahnite piest, aby ste sa ubezpečili, že ste nenapichli krvnú cievu. Ak vidíte krv, vytiahnite ihlu a zaveďte ju na inom mieste.
4. Roztok vstrekuje pomaly a rovnomerne, pričom kožu držte stále medzi prstami.
5. Vstrekuje len dávku, ktorú vám predpísal lekár.
6. Po vstreknutí roztoku, vytiahnite ihlu a uvoľnite kožu.
7. Každú striekačku použijete len na jeden vpich. V žiadnom prípade nepoužívajte roztok Biograstimu, ktorý ostal v striekačke.



Pamätajte

Ak máte akékoľvek problémy, neváhajte, prosím, požiadať vášho lekára alebo sestru o pomoc a radu.

Likvidácia použitých striekačiek

- Na použitú striekačku už nevracajte kryt.
- Použité striekačky vložte do nádoby na bezpečnú likvidáciu použitých striekačiek a uchovávajte ju mimo dohľadu a dosahu detí.
- Plnú nádobu na bezpečnú likvidáciu použitých striekačiek odstráňte podľa pokynov lekára, sestry alebo lekárnika.
- Použité ihly nikdy nezahadzujte do normálneho odpadkového koša.

8. Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Biograstim neobsahuje žiadnu konzervačnú látku. Z dôvodu možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú injekčné striekačky len na jednorazové použitie.

Náhodné vystavenie mrznúcim teplotám neovplyvňuje nežiaducim spôsobom stabilitu Biograstimu.

Biograstim sa nesmie riediť roztokom chloridu sodného. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie. Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklo a plastové materiály, s výnimkou riedenia, ktoré je uvedené nižšie.

Ak je to potrebné, Biograstim sa môže riediť infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %). Riedenie na konečnú koncentráciu nižšiu ako 0,2 MIU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča. Roztok sa má pred použitím vizuálne kontrolovať. Použiť sa môže len roztok číry a bez častíc. Pacientom, ktorí sa liečia filgrastimom riedeným na koncentráciu nižšiu ako 1,5 MIU (15 µg) na ml, sa má na konečnú koncentráciu 2 mg/ml dodať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: v konečnom injekčnom objeme 20 ml, sa má celková dávka filgrastimu nižšia ako 30 MIU (300 µg) podať s 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) roztokom ľudského albumínu. Ak sa Biograstim riedi infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %), je kompatibilný so sklom a rôznorodými plastmi, vrátane PVC, polyolefinov (ko-polyméry polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénom.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku sa stanovila na 24 hodín pri 2 až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek ihneď použiť. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pre použitím zodpovedá používateľ a nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie prebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Písomná informácia pre používateľa

Biograstim 30 MIU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok Biograstim 48 MIU/0,8 ml injekčný alebo infúzny roztok

filgrastím

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Biograstim a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Biograstim
3. Ako používať Biograstim
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Biograstim
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Informácie o podávaní lieku samotným pacientom
8. Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

1. Čo je Biograstim a na čo sa používa

Čo je Biograstim

Biograstim obsahuje liečivo filgrastím. Filgrastím je biotechnologickým spôsobom vyrobená bielkovina v baktérii nazývanej *Escherichia coli*. Patrí do skupiny bielkovín nazývaných cytokíny a je veľmi podobná prírodnej bielkovine, ktorá sa prirodzene vytvára vo vašom tele (faktor stimulujúci kolónie granulocytov [G-CSF]). Filgrastím stimuluje kostnú dreň (tkanivo, kde sa vytvárajú nové krvinky), aby sa v nej tvorilo viac krviniek, najmä niektorých typov bielych krviniek. Biele krvinky sú dôležité, pretože pomáhajú vášmu organizmu bojovať s infekciou.

Na čo sa Biograstim používa

Lekár vám predpísal Biograstim, aby pomohol vášmu telu tvoriť viac bielych krviniek. Lekár vám povie, prečo sa liečite Biograstimom. Biograstim je užitočný pri niekoľkých rôznych stavoch, ktoré sú:

- chemoterapia;
- transplantácia kostnej drene;
- ťažká chronická neutropénia (nízky počet bielych krviniek);
- neutropénia u pacientov s HIV infekciou;
- mobilizácia kmeňových buniek periférnej krvi (na účely ich darovania).

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako použijete Biograstim

Nepoužívajte Biograstim

- ak ste alergický na filgrastím alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Biograstim, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru

- keď máte kašeľ, horúčku a ťažkosti s dýchaním. Môže to byť dôsledok pľúcneho ochorenia (pozri časť „4. Možné vedľajšie účinky“).
- keď trpíte kosáčikovitou anémiou (dedičné ochorenie charakterizované červenými krvinkami v tvare kosáka).
- keď máte bolesti hornej časti brucha alebo bolesti na špičke ramena. Môže to byť dôsledok poruchy sleziny (pozri časť „4. Možné vedľajšie účinky“).
- keď máte konkrétne poruchy krvi (napr. Kostmanov syndróm, myelodysplastický syndróm, rôzne druhy leukémie).
- keď máte osteoporózu. Váš lekár vám môže pravidelne kontrolovať hustotu kostí.
- keď trpíte akýmkoľvek iným ochorením, hlavne ak si myslíte, že máte infekciu.

Ak absolvujete zobrazovacie vyšetrenie kostí, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, že sa liečite Biograstimom.

Počas liečby Biograstimom vám budú pravidelne robiť krvné testy, kvôli počtu neutrofilov a iných bielych krviniek v krvi. Táto informácia povie vášmu lekárovi, aká úspešná je liečba a taktiež mu naznačí, či treba v liečbe pokračovať.

Iné lieky a Biograstim

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Biograstim nepoužívajte počas 24 hodín pred chemoterapiou a 24 hodín po chemoterapii.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Biograstim sa netestoval na tehotných ženách. Preto váš lekár môže usúdiť, že by ste nemali používať tento liek.

Nie je známe, či filgrastim prechádza do materského mlieka. Preto váš lekár môže rozhodnúť, že počas dojčenia tento liek nesmiete užívať.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keď ste vyčerpaný, nevedte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

Biograstim obsahuje sorbitol a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred použitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Biograstim

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je...

Množstvo Biograstimu, ktoré budete potrebovať závisí od ochorenia, na ktoré vám bol predpísaný a od vašej hmotnosti. Lekár vám oznámi, kedy Biograstim prestanete užívať. Je úplne normálne prejsť niekoľkými cyklami liečby Biograstimom.

Biograstim a chemoterapia

Zvyčajná dávka je 0,5 milióna medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Napríklad, ak vážite 60 kg, vaša denná dávka bude 30 miliónov medzinárodných jednotiek (MIU). Za normálnych okolností dostanete vašu prvú dávku Biograstimu najmenej 24 hodín po chemoterapii. Zvyčajná dĺžka liečby je približne 14 dní. Pri niektorých typoch ochorenia môže byť potrebná liečba, ktorá trvá až jeden mesiac.

Biograstim a transplantácia kostnej drene

Zvyčajná úvodná dávka je 1 milión medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Napríklad, ak vážite 60 kg, vaša denná dávka bude 60 miliónov medzinárodných jednotiek (MIU). Za normálnych okolností dostanete vašu prvú dávku Biograstimu najmenej 24 hodín po chemoterapii, avšak v priebehu 24 hodín pred transplantáciou kostnej drene. Lekár vám denne spraví krvné vyšetrenia, aby videl, ako zaberá liečba a aby pre vás našiel najlepšiu dávku. Keď počet bielych krviniek v krvi dosiahne určitý počet, liečba sa ukončí.

Biograstim a ťažká chronická neutropénia

Zvyčajná úvodná dávka je medzi 0,5 miliónom a 1,2 miliónom medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň v jednej alebo rozdelennej dávke. Lekár vám urobí krvné vyšetrenia, pri ktorých sa ukáže účinnosť vašej liečby a zistí sa, ktorá dávka je pre vás najlepšia. Neutropénia si vyžaduje dlhodobú liečbu Biograstimom.

Biograstim a neutropénia u pacientov s HIV infekciou

Zvyčajná úvodná dávka je medzi 0,1 miliónom a 0,4 miliónmi medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Lekár vám v pravidelných intervaloch urobí krvné vyšetrenia, pri ktorých sa ukáže účinnosť vašej liečby. Keď sa počet bielych krviniek v krvi vráti do normálu, je možné frekvenciu dávok znížiť na menej ako jedenkrát za deň. Lekár bude pokračovať v pravidelnom vyšetrovaní krvi a odporučí vám najlepšiu dávku. Dlhodobá liečba Biograstimom môže byť potrebná na udržanie normálneho počtu bielych krviniek vo vašej krvi.

Biograstim a mobilizácia kmeňových buniek periférnej krvi

Ak ste darcom kmeňových buniek sám pre seba, zvyčajná dávka je 0,5 miliónom až 1,0 milión medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Liečba Biograstimom bude trvať do 2 týždňov a vo výnimočných prípadoch aj dlhšie. Lekár bude sledovať vašu krv a určí najlepší čas na odber kmeňových buniek.

Ak ste darcom kmeňových buniek pre inú osobu, zvyčajná dávka je 1 milión medzinárodných jednotiek (MIU) na kilogram telesnej váhy každý deň. Liečba Biograstimom bude trvať 4 až 5 dní.

Spôsob podania

Tento liek sa podáva injekciou, buď ako intravenózna (IV) infúzia (kvapkacia infúzia) alebo subkutánna (SC) injekcia (do tkaniva hneď pod kožu). Ak dostávate tento liek subkutánnou injekciou, lekár vám môže navrhnúť, aby ste si ju podávali sami. Lekár alebo sestra vás naučia, ako to urobiť. Nepokúšajte sa to robiť sami, bez predchádzajúceho tréningu. Niektoré informácie, ktoré potrebujete sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa, ale správna liečba vášho ochorenia vyžaduje úzku a nepretržitú spoluprácu s vaším lekárom.

Ak použijete viac Biograstimu, ako máte

Ak použijete viac Biograstimu ako máte, čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete použiť Biograstim

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú injekciu.

Ak prestanete používať Biograstim

Skôr ako prestanete užívať Biograstim, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Dôležité vedľajšie účinky

- Zaznamenané boli alergické reakcie, ako napríklad kožné vyrážky, vyvýšené svrbivé miesta na koži a závažné alergické reakcie sprevádzané slabosťou, poklesom krvného tlaku, ťažkosťami s dýchaním a opuchom tváre. Ak máte pocit, že máte tento typ reakcie, prestaňte používať injekcie Biograstimu a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.
- Zaznamenaná bola zväčšená slezina a prípady prasknutia sleziny. Niektoré prípady prasknutej sleziny boli smrteľné. Je dôležité, aby ste sa v prípade, že pocítite **bolesť na ľavej strane hornej časti brucha alebo bolesť v ľavom pleci**, ihneď skontaktovali s lekárom, pretože môže ísť o problém s vašou slezinou.
- Kašeľ, horúčka a ťažké alebo bolestivé dýchanie môžu byť znamením závažných pľúcnych vedľajších účinkov, ako sú zápal pľúc a syndróm akútnej respiračnej tiesne, ktoré môžu byť smrteľné. Ak máte horúčku alebo ktorýkoľvek z týchto príznakov, je dôležité sa ihneď skontaktovať s vaším lekárom.
- Ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledujúcich vedľajších účinkov, je dôležité okamžite kontaktovať vášho lekára: opuchy alebo zdureniny, ktoré môžu byť spojené s menej častým močením, ťažkosťami s dýchaním, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú rýchlo. Môžu to byť príznaky menej často sa vyskytujúceho (môže postihovať až 1 zo 100 osôb) ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje presakovanie krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje okamžitú lekársku starostlivosť.
- Ak máte kosáčikovitú anémiu, uistite sa, že ste o tom pred liečbou Biograstimom informovali vášho lekára. Ku kríze kosáčikovitej anémie došlo u niektorých pacientov s kosáčikovitou anémiou, ktorým bol podaný filgrastím.
- Filgrastím môže spôsobiť bolesť kostí a svalov, čo je veľmi častý (môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí) vedľajší účinok. Spýtajte sa vášho lekára, ktorý liek vám s tým pomôže.

Môžete sa stretnúť sa nasledovnými ďalšími vedľajšími účinkami:

U pacientov s rakovinou

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- zvýšené hladiny niektorých enzýmov v pečeni alebo v krvi; vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi;
- nevoľnosť; vracanie;
- bolesť na hrudníku.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- bolesť hlavy;
- kašeľ; bolesť hrdla;
- zápcha; strata chuti do jedla; hnačka; mukozitída, čiže bolestivý zápal a tvorenie vredov na slizniciach vystielajúcich tráviaci trakt;
- vypadávanie vlasov; vyrážka;
- únava; celková slabosť.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- nešpecifikovaná bolesť.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- cievne poruchy, ktoré môžu spôsobovať bolesť, sčervenanie a opuchy končatín.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí):

- bolestivé kožné vyvýšeniny slivkovej farby na končatinách a niekedy na tvári a krku s horúčkou (Sweetov syndróm); zápal krvných ciev, často s kožnou vyrážkou;
- zhoršenie reumatických stavov;
- bolesť alebo problémy s močením.

Neznáme (frekvenciu výskytu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- odmietnutie transplantovanej kostnej drene;
- prechodné zníženie krvného tlaku;
- bolesť a opuch kĺbov podobné dne.

U zdravých darcov kmeňových buniek

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- zvýšenie počtu bielych krviniek; zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo modrín;
- bolesť hlavy.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- zvýšené hladiny niektorých enzýmov v krvi.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- zvýšené hladiny niektorých enzýmov v pečeni; vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi;
- zhoršenie reumatických stavov.

Neznáme (frekvenciu výskytu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- kašeľ; horúčka a ťažkosti s dýchaním alebo vykašľavanie krvi.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- zníženie počtu červených krviniek, ktoré môže spôsobiť bledosť pokožky a vyvolať slabosť alebo dýchavičnosť;
- nízke hladiny glukózy v krvi; zvýšené hladiny niektorých enzýmov v krvi; vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi;
- krvácanie z nosa.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo modrín;
- bolesť hlavy;
- hnačka;
- zväčšená pečeň;
- vypadávanie vlasov; zápal krvných ciev, často s kožnou vyrážkou; bolesť v mieste vpichu; vyrážka;
- úbytok vápnika v kostiach; bolesť kĺbov.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- krv v moči; bielkoviny v moči.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Biograstim

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na naplnenej injekčnej striekačke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo sú v ňom častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Biograstim obsahuje

- Liečivo je filgrastím. Každý ml injekčného alebo infúzneho roztoku obsahuje 60 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (600 mikrogramov) filgrastímu.
Biograstim 30 MIU/0,5 ml: každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (300 µg) filgrastímu v 0,5 ml roztoku.
Biograstim 48 MIU/0,8 ml: každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov medzinárodných jednotiek [MIU] (480 µg) filgrastímu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú: hydroxid sodný, kyselina octová, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekciu.

Ako vyzerá Biograstim a obsah balenia

Biograstim je injekčný alebo infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Biograstim je číry a bezfarebný roztok s bezpečnostným zariadením alebo bez neho. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje buď 0,5 ml, alebo 0,8 ml roztoku.

Biograstim sa dodáva v baleniach s 1, 5 alebo 10 naplnenými injekčnými striekačkami alebo vo viacnásobných baleniach s 10 (2 balenia po 5) naplnenými injekčnými striekačkami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Nemecko

Výrobca

Merckle Biotec GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Nemecko

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informácie o podávaní lieku samotným pacientom

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si svojpomocne podať injekciu Biograstimu. Je dôležité, aby ste si neskúšali aplikovať injekciu sami, pokiaľ ste neabsolvovali u doktora alebo sestry špeciálne školenie. Ak si nie ste istý, že ste si schopný podať injekciu sami alebo máte akékoľvek otázky, požiadajte lekára alebo sestru o pomoc.

Ako si podám injekciu Biograstimu?

Injekciu si budete musieť aplikovať do tkaniva hneď pod kožu. Tento postup sa nazýva podkožná injekcia. Injekciu si budete musieť podávať každý deň približne v rovnakom čase.

Pomôcky na podanie lieku

Na podanie subkutánnej injekcie budete potrebovať:

- naplnenú injekčnú striekačku Biograstimu;
- alkoholové tampóny alebo niečo podobné.

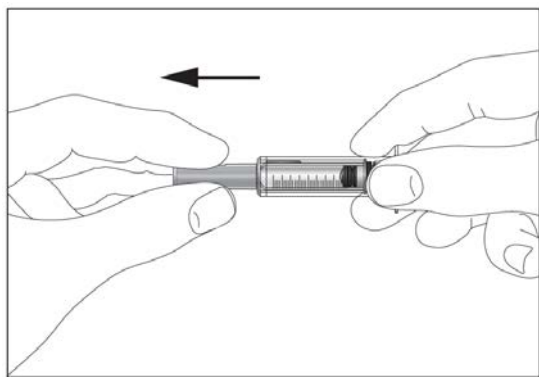
Ako sa mám pripraviť na podanie subkutánnej injekcie Biograstimu?

1. Injekcie sa snažte podávať každý deň približne v rovnakom čase.
2. Naplnenú injekčnú striekačku Biograstimu vyberte z chladničky.
3. Na obale naplnenej injekčnej striekačky skontrolujte dátum expirácie (EXP). Nepoužívajte liek ak dátum expirácie presiahol posledný deň uvedeného mesiaca.
4. Skontrolujte vzhľad Biograstimu. Musí to byť číra a bezfarebná tekutina. Ak obsahuje častice, liek nesmiete použiť.
5. Pre pohodlnejšie podanie injekcie nechajte naplnenú injekčnú striekačku postáť 30 minút, aby dosiahla izbovú teplotu alebo ju niekoľko minút držte v rukách. Nezohrievajte Biograstim žiadnym iným spôsobom (napríklad, nezohrievajte ju v mikrovlnnej rúre alebo v teplej vode).
6. **Neodstraňujte** kryt striekačky, pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.
7. **Dôkladne si umyte ruky.**
8. Nájdite si pohodlné a dobre osvetlené miesto a všetko čo potrebujete si položte tak, aby ste na to dosiahli (naplnenú injekčnú striekačku Biograstimu a alkoholové utierky).

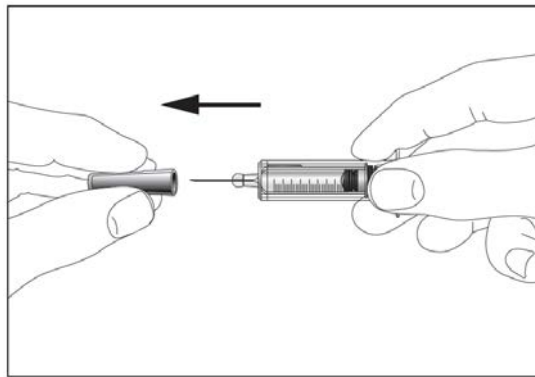
Ako si pripravím injekciu Biograstimu?

Pred podaním injekcie Biograstimu musíte spraviť nasledovné:

1. Chyťte striekačku a jemne odstráňte kryt z ihly bez krútenia. Kryt potiahnite tak, ako vidíte na obrázku 1 a 2. Nechytajte ihlu a netlačte piest.



1



2

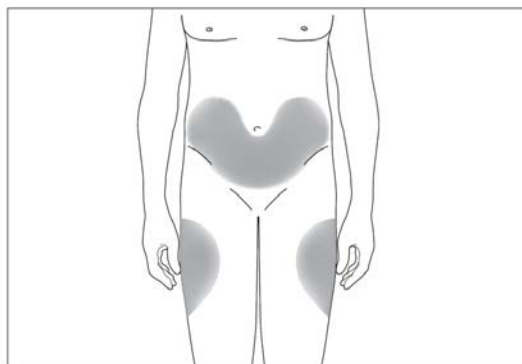
2. V naplnenej injekčnej striekačke môžete spozorovať malú vzduchovú bublinu. Ak sú prítomné vzduchové bubliny, jemne poklepte prstami po striekačke, až kým sa vzduchové bubliny vznesú na vrch striekačky. Striekačku držte ihlou nahor a potlačením piestu vytlačte zo striekačky všetok nadbytočný vzduch.

3. Striekačka má na svojom tele stupnicu. Potlačte piest na striekačke až po číslo (ml), ktoré zodpovedá dávke Biograstimu, ktorú vám predpísal lekár.
4. Znovu skontrolujte či je dávka Biograstimu v striekačke správna.
5. Teraz môžete naplnenú injekčnú striekačku použiť.

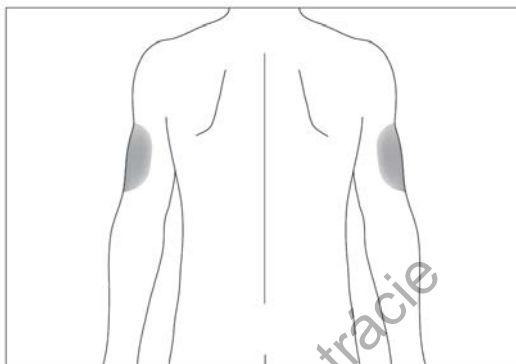
Kam mám umiestniť injekciu?

Najvhodnejšie miesta na podanie injekcie sú:

- predná plocha stehien; a
- brucho, okrem oblasti okolo pupka (pozri obrázok 3).



3



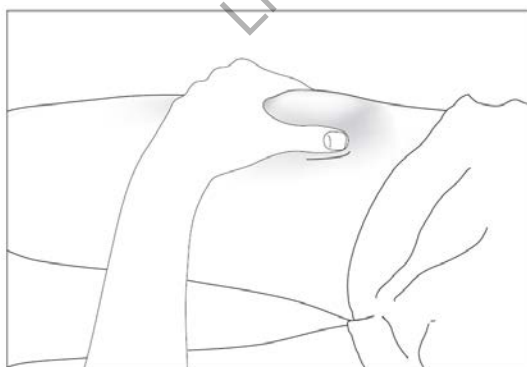
4

Ak vám podáva injekciu niekto iný, môže použiť aj zadnú časť ramena (pozri obrázok 4).

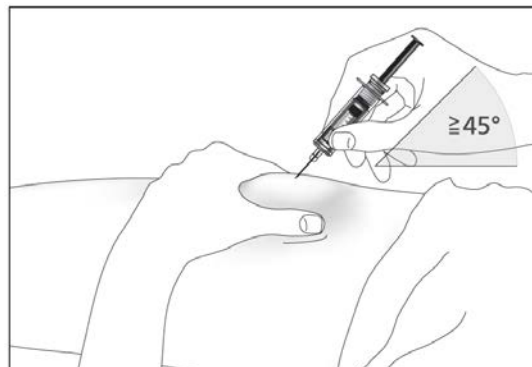
Aby sa predišlo riziku vzniku bolesti jedného miesta, odporúča sa každý deň meniť miesto vpichu.

Ako si podám injekciu?

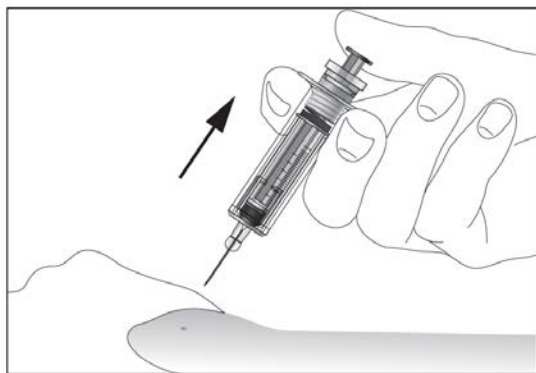
1. Pomocou alkoholového tampónu si vydezinfikujte kožu a medzi palcom a ukazovákom si uchopíte kožu bez toho, aby ste ju príliš stlačili (pozri obrázok 5).
2. Ihlu zaveďte do kože celú tak, ako vám to ukázal váš lekár alebo sestra (pozri obrázok 6).
3. Mierne vytiahnite piest, aby ste sa ubezpečili, že ste nenapichli krvnú cievu. Ak vidíte krv, vytiahnite ihlu a zaveďte ju na inom mieste.
4. Roztok vstrekuje pomaly a rovnomerne, pričom kožu držte stále medzi prstami.
5. Vstrekuje len dávku, ktorú vám predpísal lekár.
6. Vytiahnite injekčnú striekačku z miesta podania, pričom stále držte prst na pieste (pozri obrázok 7). Obráťte ihlu smerom od seba a ostatných a silným zatlačením na piest aktivujte bezpečnostné zariadenie (pozri obrázok 8). Budete počuť kliknutie, ktoré potvrdí aktiváciu bezpečnostného zariadenia. Ihla sa zakryje bezpečnostným obalom, takže sa nemôžete pichnúť.



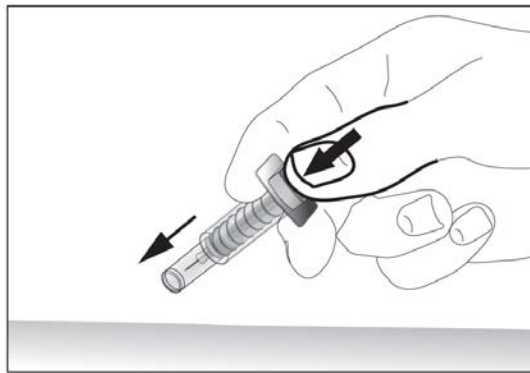
5



6



7



8

Pamätajte

Ak máte akékoľvek problémy, neváhajte, prosím, požiadať vášho lekára alebo sestru o pomoc a radu.

Likvidácia použitých striekačiek

- Bezpečnostné zariadenie zabráňuje po použití poraneniu ihlou a preto nie sú potrebné žiadne špeciálne opatrenia na likvidáciu. Zlikvidujte injekčné striekačky s bezpečnostným zariadením takým spôsobom, ako vám povie lekár, sestra alebo lekárnik.

8. Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Biograstim neobsahuje žiadnu konzervačnú látku. Z dôvodu možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú injekčné striekačky len na jednorazové použitie.

Náhodné vystavenie mrznúcim teplotám neovplyvňuje nežiaducim spôsobom stabilitu Biograstimu.

Biograstim sa nesmie riediť roztokom chloridu sodného. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie. Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklo a plastové materiály, s výnimkou riedenia, ktoré je uvedené nižšie.

Ak je to potrebné, Biograstim sa môže riediť infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5%). Riedenie na konečnú koncentráciu nižšiu ako 0,2 MIU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča. Roztok sa má pred použitím vizuálne kontrolovať. Použiť sa môže len roztok číry a bez častíc. Pacientom, ktorí sa liečia filgrastimom riedeným na koncentráciu nižšiu ako 1,5 MIU (15 µg) na ml, sa má na konečnú koncentráciu 2 mg/ml dodať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: v konečnom injekčnom objeme 20 ml, sa má celková dávka filgrastimu nižšia ako 30 MIU (300 µg) podať s 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztokom ľudského albumínu. Ak sa Biograstim riedi infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %), je kompatibilný so sklom a rôznorodými plastmi, vrátane PVC, polyolefínov (ko-polyméry polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénom.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku sa stanovila na 24 hodín pri 2 až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek ihneď použiť. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pre použitím zodpovedá používateľ a nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie prebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.