

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Biograstim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 60 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (600 µg) filgrastima.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 MIU (300 µg) filgrastima u 0,5 ml otopine za injekciju ili infuziju.

Filgrastim (rekombinantni metionil ljudski čimbenik rasta granulocitnih kolonija) proizveden je tehnologijom rekombinantne DNK u bakteriji *Escherichia coli* K802.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju ili infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Biograstim je indiciran za skraćivanje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u bolesnika s malignim bolestima koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom (osim kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) i za skraćivanje trajanja neutropenije u bolesnika koji su prije presađivanja koštane srži primili mijeloablacijsku terapiju, izloženih povećanom riziku od produljene, teške neutropenije. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima slične su u odraslih i u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju.

Biograstim je indiciran i za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi (PBPC).

U bolesnika, djece i odraslih, s teškom kongenitalnom cikličkom ili idiopatskom neutropenijom i apsolutnim brojem neutrofila (ABN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, kao i s teškim ili rekurentnim infekcijama u anamnezi, dugotrajna primjena Biograstim se koristi za povećanje broja neutrofila i za smanjenje incidencije i skraćivanje trajanja događaja povezanih s infekcijama.

Biograstim je indiciran za liječenje perzistentne neutropenije (ABN $1,0 \times 10^9/l$ ili manji) u bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom, sa svrhom da se smanji rizik od bakterijskih infekcija, kada druge mogućnosti liječenja neutropenije nisu prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Posebni zahtjevi

Terapija filgrastimom se smije davati samo u suradnji s onkološkim centrom s iskustvom u liječenju čimbenikom rasta granulocitnih kolonija (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) i

hematologijom a koji raspolažu potrebnim dijagnostičkim mogućnostima. Postupke mobilizacije i afereze treba obavljati u suradnji s onkološko-hematološkim centrom čiji djelatnici imaju prihvatljivo iskustvo na tom području i u kojem se na ispravan način mogu pratiti hematopoetske progenitorske stanice.

Utvrđeni protokol citotoksične kemoterapije

Preporučena doza filgrastima je 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan. Prva doza filgrastima smije se dati najranije 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. Filgrastim se može davati svakodnevno supkutanim injekcijama ili u intravenskoj infuziji tijekom 30 minuta, razrijeđen otopinom glukoze 50 mg/ml (5 %) za infuziju (za upute o razrjeđivanju vidjeti dio 6.6).

U većini slučajeva daje se prednost supkutanoj primjeni. Prema nekim podacima iz ispitivanja jednokratnih doza, pri intravenskoj primjeni može se skratiti trajanje učinka lijeka. Kliničko značenje tog nalaza u uvjetima višekratnog doziranja nije jasno. Izbor puta primjene treba ovisiti o kliničkim okolnostima u svakom pojedinom slučaju. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima davala se supkutano doza od 23 MIU (230 µg)/m²/dan (4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Filgrastim treba davati svakodnevno, sve dok ne prođe razdoblje očekivanih najnižih vrijednosti broja neutrofila i dok se njihov broj ne normalizira. Očekuje se da će primjena filgrastima nakon dokazano citotoksične kemoterapije za solidne tumore, limfome i limfocitne leukemije trajati do 14 dana. Njegova će primjena nakon indukcijske i konsolidacijske terapije akutne mijeloične leukemije možda trajati znatno dulje (do 38 dana), ovisno o vrsti, dozi i shemi primijenjene citotoksične kemoterapije.

U bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, 1 do 2 dana nakon početka primjene filgrastima obično nastupi prolazni porast broja neutrofila. No da bi se terapijski odgovor održao, primjena filgrastima ne smije se prekinuti prije nego što prođe razdoblje očekivanih najnižih vrijednosti broja neutrofila i dok se broj neutrofila ne normalizira. Ne preporučuje se prerana obustava filgrastima, tj. obustava prije vremena očekivanog najmanjeg broja neutrofila.

Bolesnici s presađenom koštanom srži i prethodnom mijeloablacijskom terapijom

Preporučena dnevna doza filgrastima je 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan u infuziji tijekom 30 minuta ili tijekom 24 sata, ili 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan u kontinuiranoj supkutanoj infuziji tijekom 24 sata. Filgrastim treba razrijediti u 20 ml 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze za infuziju (za upute o razrjeđivanju vidjeti dio 6.6).

Prvu dozu filgrastima treba dati najranije 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i unutar 24 sata nakon infuzije koštane srži.

Nakon što prođe najizraženije smanjenje broja neutrofila, dnevnu dozu filgrastima treba titrirati prema odgovoru neutrofila, prema niže navedenoj shemi.

Broj neutrofila	Prilagodavanje doze filgrastima
> 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom 3 uzastopna dana	Smanjiti na 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan
Potom, ako je ukupni broj neutrofila >1,0x10 ⁹ /l tijekom najmanje 3 uzastopna dana	Obustaviti filgrastim
Smanji li se ABN tijekom trajanja terapije na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dozu filgrastima treba ponovno povećavati u skladu s gornjom shemom.	

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u bolesnika s presađenim autoložnim progenitorskim stanicama periferne krvi nakon mijelosupresijske ili mijeloablacijske terapije

Kada se daje sam, preporučena doza filgrastima za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi je 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan u kontinuiranoj supkutanoj infuziji tijekom 24 sata, ili u jednokratnoj

supkutanoj injekciji jedanput na dan tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Za infuziju je filgrastim potrebno razrijediti u 20 ml 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze za infuziju (za upute o razrjeđivanju vidjeti dio 6.6). Vrijeme i broj leukafereza: obično su dovoljne 1-2 leukafereze, 5. i 6. dan. U drugim okolnostima možda će trebati veći broj leukafereza. Primjenu filgrastima treba nastaviti do zadnje leukafereze.

Preporučena doza za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi nakon mijelosupresijske kemoterapije je 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan u supkutanoj injekciji jedanput na dan, od prvog dana po okončanju kemoterapije do prolaska očekivanog najmanjeg broja neutrofila i do normalizacije njihova broja. Leukaferazu treba obavljati tijekom razdoblja u kojem $ABN < 0,5 \times 10^9/l$ poraste na $> 5,0 \times 10^9/l$. U bolesnika koji nisu primili ekstenzivnu kemoterapiju, često je dovoljna jedna leukafereza. U drugim se okolnostima preporučuju dodatne leukafereze.

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih davatelja prije presađivanja alogenih progenitorskih stanica periferne krvi

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih davatelja filgrastim treba davati u dozi od 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan supkutano tijekom 4-5 uzastopnih dana. Leukaferazu treba početi 5. dan i nastaviti do 6. dana, bude li potrebno, da se prikupi 4×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Kongenitalna neutropenija

Preporučena početna doza je 1,2 MIU (12 µg)/kg/dan supkutano, u jednokratnoj ili u podijeljenim dozama.

Idiopatska ili ciklička neutropenija

Preporučena početna doza je 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan supkutano, u jednokratnoj ili u podijeljenim dozama.

Prilagođavanje doze

Filgrastim treba davati svakodnevno u supkutanim injekcijama, sve dok broj neutrofila ne dosegne $1,5 \times 10^9/l$ i dok se ne bude održavao na toj ili višoj vrijednosti. Nakon što se postigne odgovor, treba odrediti minimalnu učinkovitu dozu za održavanje te razine neutrofila. Za održavanje primjerenog broja neutrofila nužna je dugotrajna primjena lijeka. Nakon jednog do dva tjedna primjene, početna se doza može udvostručiti, ili pak prepoloviti, ovisno o odgovoru. Potom se doza može individualno prilagođavati svakih 1 do 2 tjedna, kako bi se broj neutrofila održavao na vrijednostima između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. U bolesnika s teškim infekcijama može se razmotriti brže prilagođavanje doze. U kliničkim je ispitivanjima u 97 % ispitanika koji su odgovarali na terapiju, kompletan odgovor postignut pri dozi od $\leq 2,4$ MIU (24 µg)/kg/dan. Dugoročna sigurnost primjene doza većih od 2,4 MIU (24 µg)/kg/dan u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom nije provjerena.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Za korekciju neutropenije

Preporučena početna doza je 0,1 MIU (1 µg)/kg/dan svakoga dana u supkutanoj injekciji, i može se titrirati do najviše 0,4 MIU (4 µg)/kg/dan, do postizanja normalnog broja neutrofila, koji će biti moguće i održavati ($ABN > 2,0 \times 10^9/l$). U kliničkim je ispitivanjima > 90 % ispitanika odgovorilo na te doze, a medijan vremena potrebnog za korekciju neutropenije iznosio je 2 dana.

U malog broja bolesnika (< 10 %) za ispravljanje neutropenije bile su nužne doze do 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan.

Za održavanje normalnog broja neutrofila

Nakon što prođe neutropenija, potrebno je odrediti minimalnu djelotvornu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se početno prilagođavanje doze na 30 MIU (300 µg) u supkutanoj injekciji svaki drugi dan. Može se pokazati da je za održavanje broja neutrofila na razini $> 2,0 \times 10^9/l$ potrebno dalje prilagođavanje doze, što se određuje na temelju apsolutnog broja bolesnikovih neutrofila. U kliničkim je ispitivanjima za održavanje ukupnog broja neutrofila na vrijednostima $> 2,0 \times 10^9/l$ trebala doza od 30 MIU (300 µg)/dan tijekom 1 do 7 dana na tjedan, a medijan učestalosti doza iznosio je 3 dana na tjedan. Za održavanje ABN na vrijednostima $> 2,0 \times 10^9/l$ u nekih će bolesnika možda biti nužna dugotrajna primjena lijeka.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U klinička ispitivanja filgrastima bio je uključen i mali broj starijih bolesnika, no posebna ispitivanja u te dobne skupine nisu provedena te se ne mogu dati ni specifične preporuke o doziranju.

Bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega ili jetre

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s jako oslabljenom funkcijom bubrega ili jetre pokazuju da mu je farmakokinetički i farmakodinamički profil sličan kao i u zdravih osoba. U tim okolnostima dozu ne treba prilagođavati.

Pedijatrijska primjena u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom i u onkoloških bolesnika

Šezdeset pet posto bolesnika uključenih u program ispitivanja teške kronične neutropenije bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost lijeka bila je u te dobne skupine nedvojbeno, uključujući i većinu bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. Nije bilo razlika u profilu sigurnosti primjene u odnosu na bolesnike liječene zbog teške kronične neutropenije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u odraslih i djece na citotoksičnoj kemoterapiji slične.

Preporuke o doziranju pedijatrijskim bolesnicima jednake su onima za odrasle osobe na mijelosupresivskoj citotoksičnoj kemoterapiji.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Filgrastim se ne smije davati radi povećavanja doza citotoksične kemoterapije iznad preporučenih doza u terapijskim shemama (vidjeti niže).

Filgrastim se ne smije davati bolesnicima s teškom kongenitalnom neutropenijom (Kostmanov sindrom) u kojih citogenetski nalaz nije uredan (vidjeti niže).

Posebne mjere opreza u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom

Rast zloćudnih stanica

Čimbenik rasta granulocitnih kolonija može poticati rast mijeloičnih stanica *in vitro*, a mogući su slični učinci *in vitro* i na neke stanice koje nisu mijeloične.

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom i s kroničnom mijeloičnom leukemijom nije utvrđena. Stoga primjena filgrastima nije indicirana u tim

stanjima. Osobito je nužan oprez pri dijagnostičkom razlučivanju blastične transformacije pri kroničnoj mijeloičnoj leukemiji od akutne mijeloične leukemije.

Budući da su podaci o sigurnosti primjene i djelotvornosti u bolesnika sa sekundarnom akutnim mijeloičnom leukemijom (AML) ograničeni, filgrastim tim bolesnicima treba davati oprezno.

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML-om mlađima od 55 godina i povoljnim citogenetskim nalazom [t(8;21), t(15;17) i inv(16)] nisu provjerene.

Ostale posebne mjere opreza

U bolesnika s osteoporoznim bolestima kosti u podlozi, koji primaju filgrastim duže od 6 mjeseci, može biti indicirano praćenje gustoće kosti.

Pri primjeni G-CSF-a prijavljene su rijetke plućne nuspojave, osobito intersticijska pneumonija. Bolesnici s plućnim infiltratima ili pneumonijom u nedavnoj anamnezi, mogu biti izloženi većem riziku. Pojava plućnih znakova, npr. kašlja, vrućice i dispneje, zajedno s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i oštećenjem funkcije pluća mogu biti prvi znaci sindroma respiracijskog distresa odraslih (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS). U tim slučajevima filgrastim treba obustaviti i uvesti primjereno liječenje.

Sindrom povećane propusnosti kapilara prijavljen je nakon primjene G-CSF-a, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokoncentracija. Bolesnike koji razviju sindrom povećane propusnosti kapilara mora se pažljivo nadzirati i primijeniti uobičajenu simptomatsku terapiju, koja može uključivati i potrebu za intenzivnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Posebne mjere opreza u onkoloških bolesnika

Leukocitoza

Broj bijelih krvnih stanica od $100 \times 10^9/l$ ili veći uočen je u manje od 5 % bolesnika koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MIU/kg/dan (3 $\mu\text{g/kg/dan}$). Nije bilo prijava nuspojava koje bi se mogle izravno pripisati leukocitozi tog stupnja. No sa stajališta mogućih rizika povezanih s jakom leukocitozom, pri terapiji filgrastimom potrebno je u redovitim vremenskim razmacima, provjeravati broj leukocita. Bude li broj leukocita nakon očekivanog smanjenja veći od $50 \times 10^9/l$, filgrastim treba odmah obustaviti. No daje li se filgrastim za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi, treba ga obustaviti, ili njegovu dozu smanjiti ako broj leukocita dosegne vrijednost $> 70 \times 10^9/l$.

Rizici povezani s povećanim dozama kemoterapeutika

Nužan je poseban oprez pri liječenju bolesnika velikim dozama kemoterapeutika jer nije dokazano da se time postiže povoljniji ishod, a povećavanjem doza može se pojačati toksičnost, uključujući učinke na srce, pluća, živčani sustav i kožu (molimo vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za određeni kemoterapeutik koji se daje).

Primjena filgrastima samog ne znači da će se spriječiti pojava trombocitopenije i anemije, izazvana mijelosupresijskom kemoterapijom. Zbog mogućnosti da se primijene veće doze kemoterapije (npr. pune doze prema propisanoj shemi), bolesnik može biti izložen većem riziku od trombocitopenije i anemije. Preporučuju se redovite kontrole hematokrita i broja trombocita. Nužan je poseban oprez pri primjeni jednog ili više kemoterapeutika za koje se zna da izazivaju jaku trombocitopeniju.

Pokazalo se da progenitorske stanice periferne krvi, mobilizirane filgrastimom, smanjuju jačinu i skraćuju trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresijske ili mijeloablacijske kemoterapije.

Ostale posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem mijeloidnih progenitorskih stanica nisu ispitani. Filgrastim djeluje prvenstveno na prekursore neutrofila, povećavajući tako broj neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem prekursora odgovor u smislu povećanja broja neutrofila može

biti slabiji (npr. u onih liječenih ekstenzivnom radioterapijom ili kemoterapijom, te onih s tumorom infiltriranim u koštanu srž).

Postoje izvještaji o bolesti transplantata protiv primatelja (GvHD) kao i smrtnosti u pacijenata koji su nakon alogene transplantacije koštane srži dobivali G-CSF (vidjeti dio 5.1).

Pojačana hematopoetska aktivnost koštane srži, kao odgovor na liječenje čimbenikom rasta, bila je povezana s prolazno pozitivnim nalazima slikovnih metoda prikaza kostiju. To valja imati na umu pri tumačenju rezultata dobivenih tim tehnikama.

Posebne mjere opreza u bolesnika u kojih se obavlja mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi

Mobilizacija

Prospektivna, randomizirana usporedba dviju metoda mobilizacije (filgrastim sam, ili u kombinaciji s mijelosupresijskom terapijom) u iste populacije bolesnika nije obavljena. Stupanj varijacije između pojedinih bolesnika i između laboratorijskih metoda brojenja CD34⁺ stanica pokazuje da je izravna usporedba između ispitivanja teška. Stoga je teško i preporučiti optimalnu metodu. Pri izboru metode mobilizacije valja uzeti u obzir sve ciljeve liječenja u određenog bolesnika.

Prethodno liječenje citotoksičnim pripravcima

U bolesnika koji su prethodno primali ekstenzivnu mijelosupresijsku terapiju, mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi možda neće biti dovoljna da se dobije preporučeni minimalni broj stanica (2,0 x 10⁶ CD34⁺ stanica/kg) ili da se u jednakom stupnju ubrza oporavak broja trombocita.

Neki citotoksični lijekovi osobito su toksični za hematopoetske progenitorske stanice i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Pripravci poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatina, ako se daju tijekom dužeg vremenskog razdoblja prije mobilizacije, mogu smanjiti prinos progenitorskih stanica. No pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatina ili BCNU-a zajedno s filgrastimom učinkovita u mobilizaciji progenitorskih stanica. Kada se planira presađivanje progenitorskih stanica periferne krvi, preporučuje se postupak mobilizacije matičnih stanica planirati rano u tijeku liječenja bolesnika. U tih bolesnika osobito pozornost treba posvetiti broju mobiliziranih progenitorskih stanica prije primjene velikih doza kemoterapije. Ako prinos nije zadovoljavajući prema gore navedenim mjerilima, potrebno je razmotriti alternativne oblike liječenja, za koje nije nužna potpora progenitorskim stanicama.

Procjena prinosa progenitorskih stanica

Pri određivanju broja progenitorskih stanica prikupljenih u bolesnika koji prima filgrastim, posebnu pozornost treba posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati brojanja CD34⁺ stanica protočnom citometrijom kolebaju ovisno o preciznosti metodologije koja se koristi te stoga preporuke o broju stanica zasnovane na brojenju u drugim laboratorijima treba tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa između broja CD34⁺ stanica primijenjenih infuzijom i brzine oporavka broja trombocita nakon velikih doza kemoterapeutika pokazuje da je taj odnos složen, ali neprekidan.

Preporuka o minimalnom prinosu od 2,0 x 10⁶ CD34⁺ stanica/kg temelji se na dosad objavljenim iskustvima, u kojima se postigla primjerena hematološka rekonstitucija. Čini se da prinosi veći od tog minimalnog koreliraju s bržim oporavkom, a prinosi manji od minimalnog koreliraju sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih davatelja u kojih se obavlja mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi

Zdravi davatelj nema izravne kliničke koristi od mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi te o tom postupku treba razmišljati samo u svrhu alogenog presađivanja matičnih stanica.

Mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi treba razmatrati samo u davatelja koji zadovoljavaju uobičajene kliničke i laboratorijske kriterije prikladnosti za darovanje matičnih stanica. Osobitu pozornost treba posvetiti hematološkim vrijednostima i infektivnim bolestima.

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u zdravih davatelja mladih od 16 godina i starijih od 60 godina nisu ispitane.

Prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima i nakon leukaferoze zabilježena je u 35 % ispitanika. Među njima su i dva slučaja s trombocitima $< 50 \times 10^9/l$, što je pripisano postupku leukaferoze.

Treba li obaviti više od jedne leukaferoze, nužan je poseban oprez u davatelja s trombocitima $< 100 \times 10^9/l$ prije leukaferoze; aferezu općenito ne treba izvoditi ako su trombociti $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferoze se ne smije provoditi u davatelja koji primaju antikoagulanse, kao ni u onih s poznatim poremećajima hemostaze.

Poraste li broj leukocita na $> 70 \times 10^9/l$, filgrastim treba obustaviti ili njegovu dozu smanjiti.

Davatelje koji primaju G-CSF radi mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi treba nadzirati sve dok se hematološki pokazatelji ne normaliziraju.

U zdravih davatelja koji su primali G-CSF uočene su prolazne citogenetske promjene. Značaj tih promjena u kontekstu mogućeg razvoja zloćudne hematološke bolesti nije poznat. U tijeku je dugoročno praćenje sigurnosti primjene lijeka u davatelja. Ne može se isključiti rizik poticanja rasta kлона zloćudnih mijeloidnih stanica. Preporučuje se da centar za aferezu vodi sustavnu dokumentaciju o davateljima matičnih stanica tijekom najmanje 10 godina, kako bi se osiguralo dugoročno praćenje sigurnosti primjene.

Prijavljivani su česti, ali općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije, te vrlo rijetki slučajevi ruptur slezene u zdravih davatelja nakon primjene G-CSF-a. Neki slučajevi ruptur slezene imali su smrtni ishod. Stoga veličinu slezene treba pažljivo nadzirati (npr. kliničkim pregledima, ultrazvukom). Mogućnost ruptur slezene treba uzeti u obzir u davatelja i/ili bolesnika koji se potuže na bol u gornjem lijevom abdominalnom kvadrantu ili vrhu lijevog ramena.

Kod normalnih davatelja, plućne nuspojave (hemoptiza, plućno krvarenje, plućni infiltrati, dispneja i hipoksija) vrlo su rijetke u postmarketinškom periodu. U slučaju sumnje ili potvrđenih plućnih nuspojava, mora se razmotriti prekid liječenja filgrastimom te pružiti odgovarajuću medicinsku skrb.

Posebne mjere opreza u primatelja alogenih progenitorskih stanica periferne krvi mobiliziranih filgrastimom

Postojeći podaci pokazuju da imunološke interakcije između presađenih alogenih progenitorskih stanica periferne krvi i primatelja mogu biti povezane s većim rizikom od akutne transplantacijske bolesti, nego pri presađivanju koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Broj krvnih stanica

Treba pažljivo nadzirati broj trombocita, osobito tijekom prvih tjedana primjene filgrastima. U bolesnika koji razviju trombocitopeniju, tj. kada je broj trombocita kontinuirano $< 100\,000/mm^3$, potrebno je razmotriti mogućnost povremenih prekida primjene ili smanjenja doze filgrastima.

Javljaju se i druge promjene u krvi, uključujući anemiju i prolazna povećanja broja mijeloidnih progenitorskih stanica, zbog čega treba pazljivo nadzirati krvnu sliku.

Prijelaz u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Pri dijagnosticiranju teških kroničnih neutropenija nužan je poseban oprez, kako bi ih se razlikovalo od drugih hematopoetskih poremećaja, npr. aplastične anemije, mijelodisplazije i mijeloidne leukemije. Prije početka primjene lijeka treba napraviti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, odrediti broj trombocita, evaluirati morfologiju koštane srži i obaviti kariotipizaciju.

U kliničkim ispitivanjima bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji su primali filgrastim, malom su se učestalošću (oko 3 %) javljali mijelodisplastični sindrom (MDS) ili leukemija. To je uočeno samo u bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. MDS i leukemija su prirodne komplikacije bolesti i njihova povezanost s primjenom filgrastima nije jasna. U oko 12 % bolesnika s urednim citogenetskim nalazom prije početka primjene lijeka kasnije su, pri rutinskim kontrolama nađene abnormalnosti, uključivši monosomiju 7. Razvije li se u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom citogenetska abnormalnost, potrebno je pažljivo odvagati rizike i koristi od dalje primjene filgrastima; javi li se MDS ili leukemija, filgrastim treba obustaviti. Za sada nije jasno može li dugotrajna primjena u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom stvoriti predispoziciju za citogenetske abnormalnosti, MDS ili leukemijsku pretvorbu. Preporučuje se u bolesnika u pravilnim vremenskim razmacima (približno svakih 12 mjeseci) obavljati morfološke i citogenetske pretrage koštane srži.

Ostale posebne mjere opreza

Valja isključiti uzroke prolazne neutropenije, poput virusnih infekcija.

Povećanje slezene izravna je posljedica primjene filgrastima. U 31 % bolesnika u ispitivanjima je dokumentirana palpabilna splenomegalija. Radiografski izmjereno povećanje volumena javljalo se rano pri primjeni filgrastima i pokazivalo tendenciju k postizanju platoa. Pokazalo se da se povećavanje slezene usporava ili zaustavlja smanjenjem doze, a u 3 % bolesnika morala se obaviti splenektomija. Veličinu slezene treba redovito kontrolirati. Palpacija trbuha trebala bi biti dovoljna za otkrivanje abnormalnog porasta volumena slezene.

U malog broja bolesnika javila se hematurija/proteinurija. Tu pojavu treba nadzirati redovitim pretragama urina.

Sigurnost i djelotvornost primjene u bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ispitane.

Posebne mjere opreza u bolesnika s HIV-infekcijom

Broj krvnih stanica

Treba pažljivo pratiti apsolutni broj neutrofila (ABN), osobito tijekom prvih nekoliko tjedana primjene filgrastima. Neki bolesnici mogu reagirati vrlo brzo, i znatnim povećanjem broja neutrofila već na prvu dozu filgrastima. Preporučuje se određivati ABN svakodnevno tijekom prva 2 do 3 dana primjene filgrastima. Potom ga treba nastaviti određivati najmanje dvaput na tjedan tijekom prva dva tjedna, a nakon toga jedanput na tjedan ili jedanput svaka dva tjedna tijekom primjene doze održavanja. Pri intermitentnoj primjeni 30 MIU (300 µg) filgrastima/dan moguća su velika kolebanja ABN tijekom vremena. Da bi se odredio stvarni ili pak najmanji ukupni broj neutrofila, preporučuje se uzorke krvi za to određivanje uzimati neposredno prije svake predviđene primjene filgrastima.

Rizik povezan s povećanim dozama mijelosupresijskih lijekova

Primjena filgrastima samog ne znači da će se spriječiti pojava trombocitopenije i anemije izazvana primjenom mijelosupresijskih lijekova. Zbog mogućnosti da se pri primjeni filgrastima daje više takvih lijekova, ili da se daju u većim dozama, bolesnik može biti izložen većem riziku od trombocitopenije i anemije. Preporučuju se redovite kontrole krvne slike (vidjeti gore).

Infekcije i zloćudne bolesti koje uzrokuju mijelosupresiju

Neutropenija može biti i posljedica infiltracije koštane srži uzročnicima oportunističkih infekcija, poput *Mycobacterium avium* kompleksa, ili zloćudnim tumorom, npr. limfomom. U bolesnika s poznatom infiltracijom uzročnicima infekcije ili zloćudnom bolešću valja, povrh primjene filgrastima za ispravljanje leukopenije, razmotriti i primjenu prikladnog lijeka za liječenje stanja u podlozi. Učinci filgrastima na neutropeniju prouzročenu infekcijom ili zloćudnom bolešću koja infiltrira koštanu srž nisu ispitani.

Posebne mjere opreza pri bolesti srpastih stanica

Pri primjeni filgrastima u bolesnika s anemijom srpastih stanica bilo je prijava kriza srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnik mora biti oprezan pri razmatranju primjene filgrastima u bolesnika s anemijom srpastih stanica i mora pažljivo procijeniti moguće rizike i koristi.

Pomoćne tvari

Biograstim sadržava sorbitol. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima primijenjenog istoga dana kada i mijelosupresijska citotoksična kemoterapija nisu definitivno potvrđene. Znajući koliko su mijeloične stanice koje se brzo umnažaju osjetljive na mijelosupresijsku citotoksičnu kemoterapiju, primjena filgrastima ne preporučuje se 24 sata prije ni 24 sata nakon kemoterapije. Preliminarni podaci u malog broja bolesnika koji su istodobno primali filgrastim i 5-fluorouracil upućuju na to da se neutropenija može pojačati.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim čimbenicima rasta i citokinima u kliničkim ispitivanjima još nisu istražene.

Budući da litij pospješuje otpuštanje neutrofila, mogao bi pojačati djelovanje filgrastima. Premda ta interakcija nije formalno ispitana, nema dokaza da je štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni filgrastima u trudnica. U literaturi ima izvješća o prolasku filgrastima kroz posteljicu u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizici za ljude nisu poznati. Filgrastim se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to doista nije nužno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se filgrastim u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje filgrastima u mlijeko životinja nije ispitano. Odluku o tome da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje filgrastimom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete u odnosu na korist liječenja filgrastimom za ženu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Filgrastim neznatno ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Osjeti li bolesnik umor, treba biti oprezan pri upravljanju vozilom ili radu na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim je ispitivanjima Biograstim primao 541 onkološki bolesnik i 188 zdravih dobrovoljaca. Profil sigurnosti primjene Biograstima određen u tim kliničkim ispitivanjima bio je podudaran s onim referentnog pripravka korištenog u tim ispitivanjima.

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može biti životno ugrožavajući ukoliko se ne počne liječiti na vrijeme, prijavljen je manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) u bolesnika s rakom koji su na kemoterapiji i zdravih darivatelja u kojih se provodila mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi nakon primjene G-CSF-a; vidjeti dio 4.4 i odjeljak „Opis odabranih nuspojava“ dijela 4.8.

Nuspojave prema dosad objavljenim podacima, i njihova učestalost pri primjeni filgrastima niže su navedene.

Nuspojave su prema učestalosti razvrstane na sljedeći način:

Vrlo česte:	$\geq 1/10$
Česte:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$,
Manje česte:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$,
Rijetke:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$,
Vrlo rijetke:	$< 1/10\ 000$
Nepoznate:	ne može se odrediti na temelju dostupnih podataka

U svakoj skupini prema učestalosti, nuspojave su navedene silaznim slijedom prema ozbiljnosti.

Onkološki bolesnici

U kliničkim su ispitivanjima najučestalije nuspojave, koje su se mogle pripisati filgrastimu primijenjenom u preporučenim dozama, bile blaga do umjerena bol u mišićno-koštanom sustavu koja se javila u 10 % bolesnika, i jaka bol u mišićno-koštanom sustavu, koja se javila u 3 % bolesnika. Bol u mišićno-koštanom sustavu obično se kontrolira standardnim analgeticima. Među manje učestale nuspojave ubrajaju se mokraćni poremećaji, pretežno blaga do umjerena dizurija.

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima filgrastim nije povećao incidenciju nuspojava povezanih s citotoksičnom kemoterapijom. Među nuspojave koje su jednakom učestalošću prijavljivane u bolesnika koji su primali filgrastim/kemoterapiju, kao i u onih koji su primali placebo/kemoterapiju, ubrajaju se mučnina i povraćanje, alopecija, proljev, umor, anoreksija, mukozitis, glavobolja, kašalj, kožni osip, bol u prsištu, opća slabost, grlobolja, konstipacija i neodređena bol.

Reverzibilni, o dozi ovisni, obično blagi do umjereni porast razina laktat-dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze, mokraćne kiseline u serumu i gama-glutamilttransferaze (GGT) uočen je, redom, u oko 50 %, 35 %, 25 % i 10 % bolesnika pri primjeni filgrastima u preporučenim dozama.

Prijavljeni su slučajevi prolaznog sniženja krvnog tlaka, zbog kojeg nisu bile potrebne kliničke mjere.

Postoje izvještaji o bolesti transplantata protiv primatelja (GvHD) kao i smrtnosti kod pacijenata koji su nakon alogene transplantacije koštane srži dobivali G-CSF (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kojima je presađena koštana srž nakon prethodne primjene velikih doza kemoterapije bilo je povremenih prijava poremećaja krvnih žila, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine. Uzročna povezanost s primjenom filgrastima nije dokazana.

U bolesnika koji su primali filgrastim bilo je vrlo rijetkih prijava kožnog vaskulitisa. Mehanizam pojave vaskulitisa u bolesnika koji primaju filgrastim nije poznat.

Bilo je povremenih prijava Sweetovog sindroma (akutna febrilna dermatiza). No budući da je značajan postotak tih bolesnika imao leukemiju, dakle stanje za koje se zna da je povezano sa Sweetovim sindromom, uzročna povezanost s filgrastimom nije dokazana.

Bilo je pojedinačnih slučajeva egzacerbacije reumatoidnog artritisa.

Prijavljeni su slučajevi pseudogihta kod bolesnika s karcinomom liječenih filgrastimom.

U nekim su slučajevima prijavljene rijetke plućne nuspojave, uključujući intersticijsku pneumoniju, plućni edem i plućne infiltrate, s posljedičnim zatajenjem disanja ili sindromom respiracijskog distresa odraslih (ARDS), koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Alergijske reakcije: U bolesnika koji su primali filgrastim prijavljivane su alergijske reakcije na početku primjene ili pri kasnijoj primjeni, uključujući anafilaksiju, kožni osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju. Sveukupno, prijave su bile češće nakon intravenske primjene. U nekim su slučajevima simptomi recidivirali pri ponovnoj primjeni, što je upućivalo na uzročno-posljedičnu povezanost. Bolesnicima s ozbiljnom alergijskom reakcijom filgrastim treba trajno obustaviti.

U bolesnika s anemijom srpastih stanica (vidjeti dio 4.4) prijavljeni su izolirani slučajevi kriza srpastih stanica.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Vrlo često	Povišena alkalna fosfataza, povišena LDH, povišena mokraćna kiselina
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Glavobolja
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Rijetko	Poremećaj krvnih žila
	Manje često	Sindrom povećane propusnosti kapilara*
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Često	Kašalj, grlobolja
	Vrlo rijetko	Plućni infiltrati
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Vrlo često	Mučnina/povraćanje
	Često	Konstipacija, anoreksija, proljev, mukozitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Vrlo često	Povišeni GGT
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Alopecija, kožni osip
	Vrlo rijetko	Sweetov sindrom, kožni vaskulitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Vrlo često	Bol u prsištu, bol u mišićno-koštanom sustavu
	Vrlo rijetko	Egzacerbacija reumatoidnog artritisa
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Poremećaji mokraćnog sustava
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često	Umor, opća slabost
	Manje često	Neodređena bol
	Vrlo rijetko	Alergijska reakcija

*Vidjeti odjeljak „Opis odabranih nuspojava“ dijela 4.8.

Pri mobilizaciji progenitorskih stanica u perifernoj krvi zdravih davatelja

Najčešće prijavljivana nuspojava bila je blaga do umjerena, prolazna bol u mišićno-koštanom sustavu. Leukocitoza (leukociti > 50 x 10⁹/l) je uočena u 41 %, a prolazna trombocitopenija (trombociti < 100 x 10⁹/l) u 35 % davatelja nakon primjene filgrastima i leukaferoze.

U zdravih davatelja koji su primali filgrastim bilo je prijava prolaznog i slabog povišenja alkalne fosfataze, LDH, AST i mokraćne kiseline; to nije imali nikakvih kliničkih posljedica.

Egzacerbacije artritičnih simptoma opažene su vrlo rijetko.

Bilo je vrlo rijetkih prijava simptoma koji su upućivali na jake alergijske reakcije.

U ispitivanjima s davateljima progenitorskih stanica periferne krvi prijavljivani su slučajevi glavobolje za koju se mislilo da je prouzročena filgrastimom.

U zdravih davatelja i u bolesnika prijavljivani su česti, općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije, te vrlo rijetki slučajevi rupture slezene pri primjeni G-CSF-a (vidjeti dio 4.4).

U normalnih davatelja, u postmarketinškom periodu zabilježene su plućne nuspojave (hemoptiza, plućna hemoragija, infiltracija pluća, dispneja i hipoksija) (vidjeti dio 4.4).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Vrlo često	Leukocitoza, trombocitopenija
	Manje često	Poremećaj slezene
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Često	Povišena alkalna fosfataza, povišena LDH
	Manje često	Povišena AST, hiperuricemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Vrlo često	Glavobolja
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Manje često	Sindrom povećane propusnosti kapilara*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Vrlo često	Bol u mišićno-skeletnom sustavu
	Manje često	Egzacerbacija reumatoidnog artritisa
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Manje često	Jaka alergijska reakcija
*Vidjeti odjeljak „Opis odabranih nuspojave“ dijela 4.8.		

U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom prijavljivane su nuspojave povezane s primjenom filgrastima; učestalost nekih s vremenom se smanjivala.

Najučestalije nuspojave koje su se mogle pripisati filgrastimu bile su bol u kostima i općenito bol u mišićno-koštanom sustavu.

Među ostale nuspojave ubrajaju se povećanje slezene, koje u neznatnom broju slučajeva može biti progresivno, te trombocitopenija. Bilo je prijava glavobolje i proljeva kratko vrijeme nakon početka primjene filgrastima, obično u manje od 10 % bolesnika. Prijavljivane su i anemija i epistaksa.

Bilo je prolaznog povišenja mokraćne kiseline u serumu, laktat dehidrogenaze i alkalne fosfataze, bez pojave kliničkih simptoma. Zabilježeno je i prolazno, umjereno sniženje glukoze u krvi u uvjetima bez gladovanja.

Nuspojave koje su možda bile povezane s primjenom filgrastima, obično zabilježene u < 2 % bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, su reakcije na mjestu injekcije, glavobolja, hepatomegalija, artralgiya, alopecija, osteoporozna i osip.

Tijekom dugotrajne primjene u 2 % bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom prijavljen je vaskulitis. Bilo je malobrojnih prijava proteinurije/hematurije.

Lijek koji više nije odobren

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Vrlo često	Anemija, splenomegalija
	Često	Trombocitopenija
	Manje često	Poremećaj slezene
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Vrlo često	Snižena glukoza, povišena alkalna fosfataza, povišena LDH, hiperuricemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Glavobolja
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Vrlo često	Epistaksa
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	Proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Često	Hepatomegalija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Alopecija, kožni vaskulitis, bol na mjestu injekcije, osip
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Vrlo često	Bol u mišićno-koštanom sustavu
	Često	Osteoporoza
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Manje često	Hematurija, proteinurija

U bolesnika s HIV-om

Jedine nuspojave koja su se u kliničkim ispitivanjima dosljedno držale povezanima s primjenom filgrastima bile su bol u mišićno-koštanom sustavu, pretežno slaba do umjerena bol u kostima i mijalgija. Njihova incidencija bila je slična onoj prijavljenoj u onkoloških bolesnika.

Povećanje slezene povezano s primjenom filgrastima prijavljeno je u < 3 % bolesnika. U svim slučajevima ono je pri pregledima bilo blago do umjereno, a klinički je tijek bio dobroćudan; ni u jednog bolesnika nije dijagnosticiran hipersplenizam i ni u jednog nije obavljena splenektomija. Povećanje slezene je čest nalaz u bolesnika s HIV-infekcijom i u različitim je stupnjevima prisutno u većine bolesnika s AIDS-om, no moguća povezanost s primjenom filgrastima nije jasna.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Često	Poremećaj slezene
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Vrlo često	Bol u mišićno-koštanom sustavu

Opis odabranih nuspojava

Slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu G-CSF-a prijavljeni su nakon stavljanja lijeka na tržište. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti, sepsom, bolesnika koji su uzimali kemoterapiju s više lijekova ili bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

Pri prekidu primjene filgrastima broj neutrofila u perifernoj krvi obično se za 1 do 2 dana smanji za 50 %, a 1 do 7 dana nakon toga ponovno se normalizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, faktori stimulacije rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Biograstim je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira proizvodnju i otpuštanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Biograstim, koji sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim), uzrokuje izrazit porast broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata, i neznatan porast broja monocita. U nekih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom filgrastim može inducirati i neznatan porast broja eozinofila i bazofila u cirkulaciji u odnosu na broj prije primjene lijeka; neki od tih bolesnika mogu prije početka primjene lijeka imati bazofiliju ili eozinofiliju. Porast broja neutrofila ovisan je o dozi u rasponu preporučenih doza. Funkcija filgrastimom induciranih neutrofila je normalna ili pojačana, što je dokazano testovima za procjenu kemotaksije i fagocitnih funkcija. Po okončanju primjene filgrastima broj neutrofila u perifernoj krvi obično se za 1 do 2 dana smanji za 50 %, a 1 do 7 dana nakon toga ponovno se normalizira.

Primjenom filgrastima u bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju značajno se smanjuju incidencija i težina i skraćuje trajanje neutropenije i febrilne neutropenije. Primjenom filgrastima značajno se skraćuje trajanje febrilne neutropenije, vrijeme primjene antibiotika i trajanje hospitalizacije nakon indukcijske kemoterapije zbog akutne mijeloične leukemije i nakon presađivanja koštane srži, kojemu je prethodila mijeloablacijska terapija. Ni pri jednom od tih postupaka nije se smanjila incidencija vrućice ni dokumentiranih infekcija. U bolesnika kojima je nakon mijeloablacijske terapije presađena koštana srž nije se skratilo vrijeme trajanja vrućice.

Primjenom filgrastima, samog ili nakon kemoterapije, mobiliziraju se hematopoetske progenitorske stanice u perifernoj krvi. Autologne progenitorske stanice periferne krvi mogu se izdvojiti, i ponovno dati infuzijom nakon velikih doza citotoksične kemoterapije, bilo umjesto presađivanja koštane srži, bilo zajedno s njim. Infuzijom progenitorskih stanica periferne krvi ubrzava se hematopoetski oporavak, skraćuje se trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i smanjuje potreba za transfuzijama trombocita.

U primatelja alogenih progenitorskih stanica periferne krvi mobiliziranih filgrastimom značajno brže nastupa hematološki oporavak, čime se, u usporedbi s presađivanjem koštane srži, značajno skraćuje vrijeme do oporavka trombocita bez primijenjene potpore.

Jedna retrospektivna Europska studija koja ocjenjuje primjenu G-CSF nakon presađivanja alogenih stanica koštane srži kod bolesnika koji boluju od akutne leukemije ukazala je na povećan rizik bolesti davatelja protiv primatelja (GvHD), smrtnosti povezane s terapijom (TRM – treatment related mortality) i smrtnosti nakon davanja G-SCF-a. U odvojenoj retrospektivnoj međunarodnoj studiji kod bolesnika s akutnom i kroničnom mijeloičnom leukemijom nije primijećen učinak na rizik od razvoja GvHD-a, smrtnosti povezane s terapijom te smrtnosti općenito. Meta analizom studija alogenih presađivanja, uključujući rezultate devet prospektivnih randomiziranih istraživanja, osam retrospektivnih studija te jedne studije istraživanja parova nisu pronađeni učinci na rizik od razvoja akutnog GvHD-a, kao i kroničnog GvHD-a ili rane smrtnosti povezane s terapijom.

Relativni rizik (95% CI) za GvHD i TRM nakon terapije G-CSF-om nakon transplantacije koštane

srži					
<i>Publikacija</i>	<i>Period studije</i>	<i>N</i>	<i>Gradus akutnog GvHD-a II-IV</i>	<i>Kronični GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986–2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europska retrospektivna studija (2004)	1992–2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Međunarodna retrospektivna studija (2006)	1995–2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)
^a Analiza uključuje studije koje se odnose na presađivanje koštane srži u tome periodu; neke studije koristile su GM-CSF (čimbenik rasta granulocitnih-makrofagnih kolonija)					
^b Analiza uključuje bolesnika koji su u tome periodu podvrgnuti presađivanju koštane srži					

Primjenom filgrastima u zdravih davatelja u svrhu mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi prije alogenog presađivanja tih stanica, u većine se davatelja dvjema leukaferezama prikupi 4×10^6 CD34⁺ stanica po kg tjelesne težine davatelja. Zdravim se davateljima daje doza od 10 µg/kg/dan supkutano tijekom 4 do 5 uzastopnih dana.

Davanjem filgrastima bolesnicima, djeci i odraslima, s teškom kroničnom neutropenijom (teškom kongenitalnom, cikličkom i idiopatskom neutropenijom) inducira se održivi porast ukupnog broja neutrofila u perifernoj krvi i smanjuje incidencija infekcija i s njima povezanih događaja.

Primjenom filgrastima u bolesnika s HIV-infekcijom održava se normalan broj neutrofila, čime se omogućava predviđeno doziranje antivirusnih i/ili mijelosupresivnih lijekova. Nema dokaza da se u bolesnika s HIV-infekcijom, koji primaju filgrastim, pojačava replikacija HIV-a.

Pokazalo se da G-CSF, kao i ostali hematopoetski čimbenici rasta, stimulira ljudske endotelne stanice *in vitro*.

Djelotvornost i sigurnost primjene Biograstima ispitane su u randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima III. faze u bolesnika/bolesnica s rakom dojke, rakom pluća i ne-Hodgkinovim limfomom. Nije bilo relevantnih razlika između Biograstima i referentnog pripravka u trajanju teške neutropenije ni u incidenciji febrilne neutropenije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Randomizirano, jednostruko slijepo, s jednom dozom, ukriženo ispitivanje u 196 zdravih dragovoljaca pokazalo je da je farmakokinetički profil Biograstima i pri supkutanoj i pri intravenskoj primjeni bio usporediv s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka.

Pokazalo se da klirens filgrastima i nakon supkutane i nakon intravenske primjene slijedi obrazac farmakokinetičkih procesa prvog reda. Poluvijek eliminacije filgrastima je 3,5 sati, a klirens oko 0,6 ml/min/kg. Pri neprekidnoj infuziji filgrastima tijekom razdoblja do 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali nakon presađivanja autologne koštane srži nije bilo znakova nakupljanja lijeka, a poluvijek eliminacije bio je usporediv. Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i serumske koncentracije filgrastima, bez obzira daje li se intravenski ili supkutano. Nakon supkutane primjene u preporučenim dozama, koncentracije u serumu održavale su se iznad 10 ng/ml tijekom 8 do 16 sati. Volumen distribucije u krvi iznosi oko 150 ml/kg.

Farmakokinetički profili Biograstima i referentnog lijeka bili su u onkoloških bolesnika usporedivi i nakon jednokratne i nakon višekratnih doza.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i lokalne podnošljivosti.

Neklinički podaci dobiveni ispitivanjima toksičnosti opetovanih doza upućuju na farmakološke učinke, uključujući porast broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu hematopoezu i povećanje slezene.

Nije uočen učinak na plodnost štakora (muških i ženskih), kao ni utjecaj na gestaciju. Filgrastim se nije pokazao teratogenim u štakora i kunića. Povećana incidencija gubitka zametaka uočena je u kunića, no nije bilo nikakvih malformacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Acetatna kiselina, ledena
Natrijev hidroksid
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Biograstim se ne smije razrjeđivati otopinom natrijeva klorida.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Razrijeđeni se filgrastim može adsorbirati na staklene i plastične materijale, osim ako je razrijeđen kako je navedeno u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

Nakon razrjeđivanja: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju tijekom 24 sata pri temperaturi od 2° - 8° C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika, te ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2° - 8° C, uz uvjet da je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2° C - 8° C).

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od stakla tipa I, s trajno pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika, sa ili bez sigurnosne naprave koja sprječava ozljede zbog uboda iglom i ponovnu uporabu.

Pakiranje sadrži 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml otopine ili višestruka pakiranja s 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki s 0,5 ml otopine.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Po potrebi, Biograstim se može razrijediti u 5% -tnoj otopini glukoze za infuziju (50 mg/ml).

Ne preporučuje se razrjeđivanje lijeka do koncentracija nižih od 0,2 MIU (2 µg) po mililitru.

Prije uporabe otopinu treba vizualno pregledati. Uporabiti se smije samo bistra otopina bez čestica.

Za bolesnike koji primaju filgrastim razrijeđen do koncentracija nižih od 1,5 MIU (15 µg) po mililitru, otopini treba dodati ljudski serumski albumin u konačnoj koncentraciji od 2 mg/ml.

Primjer: Konačnom volumenu otopine lijeka od 20 ml, koji sadrži ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MIU (300 µg), treba dodati 0,2 ml 20%-tne otopine ljudskog albumina (200 mg/ml).

Kada se razrjeđuje u 5%-tnoj otopini glukoze (50 mg/ml), Biograstim je kompatibilan sa staklom i različitim vrstama plastike, uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Biograstim ne sadržava konzervanse. Imajući u vidu mogući rizik od mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s Biograstimom namijenjene su isključivo jednokratnoj uporabi.

Slučajno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe štetno na stabilnost Biograstima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2008.

Datum posljednje obnove: 25. srpnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Biograstim 48 MIU /0,8 ml otopina za injekciju ili infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 60 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (600 µg) filgrastima.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 MIU (480 µg) filgrastima u 0,8 ml otopine za injekciju ili infuziju.

Filgrastim (rekombinantni metionil ljudski čimbenik rasta granulocitnih kolonija) proizveden je tehnologijom rekombinantne DNK u bakteriji *Escherichia coli* K802.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju ili infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Biograstim je indiciran za skraćivanje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u bolesnika s malignim bolestima koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom (osim kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) i za skraćivanje trajanja neutropenije u bolesnika koji su prije presađivanja koštane srži primili mijeloablacijsku terapiju, izloženih povećanom riziku od produljene, teške neutropenije. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima slične su u odraslih i u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju.

Biograstim je indiciran za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi (PBPC).

U bolesnika, djece i odraslih, s teškom kongenitalnom cikličkom ili idiopatskom neutropenijom i apsolutnim brojem neutrofila (ABN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, kao i s teškim ili rekurentnim infekcijama u anamnezi, dugotrajna primjena Biograstima se koristi za povećanje broja neutrofila i za smanjenje incidencije i skraćivanje trajanja događaja povezanih s infekcijama.

Biograstim je indiciran za liječenje perzistentne neutropenije (ABN $1,0 \times 10^9/l$ ili manji) u bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom, sa svrhom da se smanji rizik od bakterijskih infekcija, kada druge mogućnosti liječenja neutropenije nisu prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Posebni zahtjevi

Terapija filgrastimom se smije davati samo u suradnji s onkološkim centrom s iskustvom u liječenju čimbenikom rasta granulocitnih kolonija (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) i hematologijom a koji raspoložu potrebnim dijagnostičkim mogućnostima. Postupke mobilizacije i

afereze treba obavljati u suradnji s onkološko-hematološkim centrom čiji djelatnici imaju prihvatljivo iskustvo na tom području i u kojem se na ispravan način mogu pratiti hematopoetske progenitorske stanice.

Utvrđeni protokol citotoksične kemoterapije

Preporučena doza filgrastima je 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan. Prva doza filgrastima smije se dati najranije 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. Filgrastim se može davati svakodnevno supkutanim injekcijama ili u intravenskoj infuziji tijekom 30 minuta, razrijeđen otopinom glukoze 50 mg/ml (5 %) za infuziju (za upute o razrjeđivanju vidjeti dio 6.6).

U većini slučajeva daje se prednost supkutanoj primjeni. Prema nekim podacima iz ispitivanja jednokratnih doza, pri intravenskoj primjeni može se skratiti trajanje učinka lijeka. Kliničko značenje tog nalaza u uvjetima višekratnog doziranja nije jasno. Izbor puta primjene treba ovisiti o kliničkim okolnostima u svakom pojedinom slučaju. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima davala se supkutano doza od 23 MIU (230 µg)/m²/dan (4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Filgrastim treba davati svakodnevno, sve dok ne prođe razdoblje očekivanih najnižih vrijednosti broja neutrofila i dok se njihov broj ne normalizira. Očekuje se da će primjena filgrastima nakon dokazano citotoksične kemoterapije za solidne tumore, limfome i limfocitne leukemije trajati do 14 dana. Njegova će primjena nakon indukcijske i konsolidacijske terapije akutne mijeloične leukemije možda trajati znatno dulje (do 38 dana), ovisno o vrsti, dozi i shemi primijenjene citotoksične kemoterapije.

U bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, 1 do 2 dana nakon početka primjene filgrastima obično nastupi prolazni porast broja neutrofila. No da bi se terapijski odgovor održao, primjena filgrastima ne smije se prekinuti prije nego što prođe razdoblje očekivanih najnižih vrijednosti broja neutrofila i dok se broj neutrofila ne normalizira. Ne preporučuje se prerana obustava filgrastima, tj. obustava prije vremena očekivanog najmanjeg broja neutrofila.

Bolesnici s presađenom koštanom srži i prethodnom mijeloablacijskom terapijom

Preporučena dnevna doza filgrastima je 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan u infuziji tijekom 30 minuta ili tijekom 24 sata, ili 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan u kontinuiranoj supkutanoj infuziji tijekom 24 sata. Filgrastim treba razrijediti u 20 ml 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze za infuziju (za upute o razrjeđivanju vidjeti dio 6.6).

Prvu dozu filgrastima treba dati najranije 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i unutar 24 sata nakon infuzije koštane srži.

Nakon što prođe najizraženije smanjenje broja neutrofila, dnevnu dozu filgrastima treba titrirati prema odgovoru neutrofila, prema niže navedenoj shemi.

Broj neutrofila	Prilagodavanje doze filgrastima
> 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom 3 uzastopna dana	Smanjiti na 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan
Potom, ako je ukupni broj neutrofila >1,0x10 ⁹ /l tijekom najmanje 3 uzastopna dana	Obustaviti filgrastim
Smanji li se ABN tijekom trajanja terapije na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dozu filgrastima treba ponovno povećavati u skladu s gornjom shemom.	

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u bolesnika s presađenim autolognim progenitorskim stanicama periferne krvi nakon mijelosupresijske ili mijeloablacijske terapije.

Kada se daje sam, preporučena doza filgrastima za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi je 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan u kontinuiranoj supkutanoj infuziji tijekom 24 sata, ili u jednokratnoj supkutanoj injekciji jedanput na dan tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Za infuziju je filgrastim potrebno razrijediti u 20 ml 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze za infuziju (za upute o razrjeđivanju vidjeti dio

6.6). Vrijeme i broj leukaferaza: obično su dovoljne 1-2 leukaferaze, 5. i 6. dan. U drugim okolnostima možda će trebati veći broj leukaferaza. Primjenu filgrastima treba nastaviti do zadnje leukaferaze.

Preporučena doza za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi nakon mijelosupresijske kemoterapije je 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan u supkutanoj injekciji jedanput na dan, od prvog dana po okončanju kemoterapije do prolaska očekivanog najmanjeg broja neutrofila i do normalizacije njihova broja. Leukaferazu treba obavljati tijekom razdoblja u kojem $ABN < 0,5 \times 10^9/l$ poraste na $> 5,0 \times 10^9/l$. U bolesnika koji nisu primili ekstenzivnu kemoterapiju, često je dovoljna jedna leukaferaza. U drugim se okolnostima preporučuju dodatne leukaferaze.

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih davatelja prije presađivanja alogeničnih progenitorskih stanica periferne krvi

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih davatelja filgrastim treba davati u dozi od 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan supkutano tijekom 4-5 uzastopnih dana. Leukaferazu treba početi 5. dan i nastaviti do 6. dana, bude li potrebno, da se prikupi 4×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Kongenitalna neutropenija

Preporučena početna doza je 1,2 MIU (12 µg)/kg/dan supkutano, u jednokratnoj ili u podijeljenim dozama.

Idiopatska ili ciklička neutropenija

Preporučena početna doza je 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan supkutano, u jednokratnoj ili u podijeljenim dozama

Prilagođavanje doze

Filgrastim treba davati svakodnevno u supkutanim injekcijama, sve dok broj neutrofila ne dosegne $1,5 \times 10^9/l$ i dok se ne bude održavao na toj ili višoj vrijednosti. Nakon što se postigne odgovor, treba odrediti minimalnu učinkovitu dozu za održavanje te razine neutrofila. Za održavanje primjerenog broja neutrofila nužna je dugotrajna primjena lijeka. Nakon jednog do dva tjedna primjene, početna se doza može udvostručiti, ili pak prepолоviti, ovisno o bolesnikovu odgovoru. Potom se doza može individualno prilagođavati svakih 1 do 2 tjedna, kako bi se broj neutrofila održavao na vrijednostima između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. U bolesnika s teškim infekcijama može se razmotriti brže prilagođavanje doze. U kliničkim je ispitivanjima u 97 % ispitanika koji su odgovarali na terapiju, kompletan odgovor postignut pri dozi od $\leq 2,4$ MIU (24 µg)/kg/dan. Dugoročna sigurnost primjene doza većih od 2,4 MIU (24 µg)/kg/dan u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom nije provjerena.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Za korekciju neutropenije

Preporučena početna doza je 0,1 MIU (1 µg)/kg/dan svakoga dana u supkutanoj injekciji, i može se titrirati do najviše 0,4 MIU (4 µg)/kg/dan, do postizanja normalnog broja neutrofila, koji će biti moguće i održavati ($ABN > 2,0 \times 10^9/l$). U kliničkim je ispitivanjima > 90 % ispitanika odgovorilo na te doze, a medijan vremena potrebnog za korekciju neutropenije iznosio je 2 dana.

U malog broja bolesnika (< 10 %) za ispravljanje neutropenije bile su nužne doze do 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan.

Za održavanje normalnog broja neutrofila

Nakon što prođe neutropenija, potrebno je odrediti minimalnu djelotvornu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se početno prilagođavanje doze na 30 MIU (300 µg) u supkutanoj injekciji svaki drugi dan. Može se pokazati da je za održavanje broja neutrofila na razini $> 2,0 \times 10^9/l$ potrebno dalje prilagođavanje doze, što se određuje na temelju apsolutnog broja

bolesnikovih neutrofila. U kliničkim je ispitivanjima za održavanje ukupnog broja neutrofila na vrijednostima $> 2,0 \times 10^9/l$ trebala doza od 30 MIU (300 μg)/dan tijekom 1 do 7 dana na tjedan, a medijan učestalosti doza iznosio je 3 dana na tjedan. Za održavanje ABN na vrijednostima $> 2,0 \times 10^9/l$ u nekih će bolesnika možda biti nužna dugotrajna primjena lijeka.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U klinička ispitivanja filgrastima bio je uključen i mali broj starijih bolesnika, no posebna ispitivanja u te dobne skupine nisu provedena te se ne mogu dati ni specifične preporuke o doziranju.

Bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega ili jetre

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s jako oslabljenom funkcijom bubrega ili jetre pokazuju da mu je farmakokinetički i farmakodinamički profil sličan kao i u zdravih osoba. U tim okolnostima dozu ne treba prilagođavati.

Pedijatrijska primjena u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom i u onkoloških bolesnika

Šezdeset pet posto bolesnika uključenih u program ispitivanja teške kronične neutropenije bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost lijeka bila je u te dobne skupine nedvojbeno, uključujući i većinu bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. Nije bilo razlika u profilu sigurnosti primjene u odnosu na bolesnike liječene zbog teške kronične neutropenije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u odraslih i djece na citotoksičnoj kemoterapiji slične.

Preporuke o doziranju pedijatrijskim bolesnicima jednake su onima za odrasle osobe na mijelosupresivskoj citotoksičnoj kemoterapiji.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Filgrastim se ne smije davati radi povećavanja doza citotoksične kemoterapije iznad preporučenih doza u terapijskim shemama (vidjeti niže).

Filgrastim se ne smije davati bolesnicima s teškom kongenitalnom neutropenijom (Kostmanov sindrom) u kojih citogenetski nalaz nije uredan (vidjeti niže).

Posebne mjere opreza u bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom

Rast zloćudnih stanica

Čimbenik koji stimulira granulocitne kolonije može poticati rast mijeloidnih stanica *in vitro*, a mogući su slični učinci *in vitro* i na neke stanice koje nisu mijeloidne.

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom i s kroničnom mijeloidnom leukemijom nije utvrđena. Stoga primjena filgrastima nije indicirana u tim stanjima. Osobito je nužan oprez pri dijagnostičkom razlučivanju blastične transformacije pri kroničnoj mijeloidnoj leukemiji od akutne mijeloidne leukemije.

Budući da su podaci o sigurnosti primjene i djelotvornost u bolesnika sa sekundarnom akutnim mijeloidnom leukemijom (AML) ograničeni, filgrastim tim bolesnicima treba davati oprezno.

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML-om mlađima od 55 godina i povoljnim citogenetskim nalazom [t(8;21), t(15;17) i inv(16)] nisu provjerene.

Ostale posebne mjere opreza

U bolesnika s osteoporoznim bolestima kosti u podlozi, koji primaju filgrastim duže od 6 mjeseci, može biti indicirano praćenje gustoće kosti.

Pri primjeni G-CSF-a prijavljene su rijetke plućne nuspojave, osobito intersticijska pneumonija. Bolesnici s plućnim infiltratima ili pneumonijom u nedavnoj anamnezi, mogu biti izloženi većem riziku. Pojava plućnih znakova, npr. kašlja, vrućice i dispneje, zajedno s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i oštećenjem funkcije pluća mogu biti prvi znaci sindroma respiracijskog distresa odraslih (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS). U tim slučajevima filgrastim treba obustaviti i uvesti primjereno liječenje.

Sindrom povećane propusnosti kapilara prijavljen je nakon primjene G-CSF-a, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokoncentracija. Bolesnike koji razviju sindrom povećane propusnosti kapilara mora se pažljivo nadzirati i primijeniti uobičajenu simptomatsku terapiju, koja može uključivati i potrebu za intenzivnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Posebne mjere opreza u onkoloških bolesnika

Leukocitoza

Broj bijelih krvnih stanica od $100 \times 10^9/l$ ili veći uočen je u manje od 5 % bolesnika koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MIU/kg/dan ($3 \mu g/kg/dan$). Nije bilo prijava nuspojave koje bi se mogle izravno pripisati leukocitozi tog stupnja. No sa stajališta mogućih rizika povezanih s jakom leukocitozom, pri terapiji filgrastimom potrebno je u redovitim vremenskim razmacima, provjeravati broj leukocita. Bude li broj leukocita nakon očekivanog smanjenja veći od $50 \times 10^9/l$, filgrastim treba odmah obustaviti. No daje li se filgrastim za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi, treba ga obustaviti, ili njegovu dozu smanjiti ako broj leukocita dosegne vrijednost $> 70 \times 10^9/l$.

Rizici povezani s povećanim dozama kemoterapeutika

Nužan je poseban oprez pri liječenju bolesnika velikim dozama kemoterapeutika jer nije dokazano da se time postiže povoljniji ishod, a povećavanjem doza može se pojačati toksičnost, uključujući učinke na srce, pluća, živčani sustav i kožu (molimo vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za određeni kemoterapeutik koji se daje).

Primjena filgrastima samog ne znači da će se spriječiti pojava trombocitopenije i anemije, izazvana mijelosupresijskom kemoterapijom. Zbog mogućnosti da se primijene veće doze kemoterapije (npr. pune doze prema propisanoj shemi), bolesnik može biti izložen većem riziku od trombocitopenije i anemije. Preporučuju se redovite kontrole hematokrita i broja trombocita. Nužan je poseban oprez pri primjeni jednog ili više kemoterapeutika za koje se zna da izazivaju jaku trombocitopeniju.

Pokazalo se da progenitorske stanice periferne krvi, mobilizirane filgrastimom, smanjuju jačinu i skraćuju trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresijske ili mijeloablacijske kemoterapije.

Ostale posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem mijeloidnih progenitorskih stanica nisu ispitani. Filgrastim djeluje prvenstveno na prekursore neutrofila, povećavajući tako broj neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem prekursora odgovor u smislu povećanja broja neutrofila može biti slabiji (npr. u onih liječenih ekstenzivnom radioterapijom ili kemoterapijom, te onih s tumorom infiltriranim u koštano srž).

Postoje izvještaji o bolesti transplantata protiv primatelja (GvHD) kao i smrtnosti kod pacijenata koji su nakon alogene transplantacije koštane srži dobivali G-CSF (vidjeti dio 5.1).

Pojačana hematopoetska aktivnost koštane srži, kao odgovor na liječenje čimbenikom rasta, bila je povezana s prolazno pozitivnim nalazima slikovnih metoda prikaza kosti. To valja imati na umu pri tumačenju rezultata dobivenih tim tehnikama.

Posebne mjere opreza u bolesnika u kojih se obavlja mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi

Mobilizacija

Prospektivna, randomizirana usporedba dviju metoda mobilizacije (filgrastim sam, ili u kombinaciji s mijelosupresijskom terapijom) u iste populacije bolesnika nije obavljena. Stupanj varijacije između pojedinih bolesnika i između laboratorijskih metoda brojenja CD34⁺ stanica pokazuje da je izravna usporedba između ispitivanja teška. Stoga je teško i preporučiti optimalnu metodu. Pri izboru metode mobilizacije valja uzeti u obzir sve ciljeve liječenja u određenog bolesnika.

Prethodno liječenje citotoksičnim pripravcima

U bolesnika koji su prethodno primali ekstenzivnu mijelosupresijsku terapiju, mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi možda neće biti dovoljna da se dobije preporučeni minimalni broj stanica (2,0 x 10⁶ CD34⁺ stanica/kg) ili da se u jednakom stupnju ubrza oporavak broja trombocita.

Neki citotoksični lijekovi osobito su toksični za hematopoetske progenitorske stanice i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Pripravci poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatina, ako se daju tijekom dužeg vremenskog razdoblja prije mobilizacije, mogu smanjiti prinos progenitorskih stanica. No pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatina ili BCNU-a zajedno s filgrastimom učinkovita u mobilizaciji progenitorskih stanica. Kada se planira presađivanje progenitorskih stanica periferne krvi, preporučuje se postupak mobilizacije matičnih stanica planirati rano u tijeku liječenja bolesnika. U tih bolesnika osobitu pozornost treba posvetiti broju mobiliziranih progenitorskih stanica prije primjene velikih doza kemoterapije. Ako prinos nije zadovoljavajući prema gore navedenim mjerilima, potrebno je razmotriti alternativne oblike liječenja, za koje nije nužna potpora progenitorskim stanicama.

Procjena prinosa progenitorskih stanica

Pri određivanju broja progenitorskih stanica prikupljenih u bolesnika koji prima filgrastim, posebnu pozornost treba posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati brojanja CD34⁺ stanica protočnom citometrijom kolebaju ovisno o preciznosti metodologije koja se koristi te stoga preporuke o broju stanica zasnovane na brojenju u drugim laboratorijima treba tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa između broja CD34⁺ stanica primijenjenih infuzijom i brzine oporavka broja trombocita nakon velikih doza kemoterapeutika pokazuje da je taj odnos složen, ali neprekidan.

Preporuka o minimalnom prinosu od 2,0 x 10⁶ CD34⁺ stanica/kg temelji se na dosad objavljenim iskustvima, u kojima se postigla primjerena hematološka rekonstitucija. Čini se da prinosi veći od tog minimalnog koreliraju s bržim oporavkom, a prinosi manji od minimalnog koreliraju sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih davatelja u kojih se obavlja mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi

Zdravi davatelj nema izravne kliničke koristi od mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi te o tom postupku treba razmišljati samo u svrhu alogeničnog presađivanja matičnih stanica.

Mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi treba razmatrati samo u davatelja koji zadovoljavaju uobičajene kliničke i laboratorijske kriterije prikladnosti za darovanje matičnih stanica. Osobitu pozornost treba posvetiti hematološkim vrijednostima i infektivnim bolestima.

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u zdravih davatelja mlađih od 16 godina i starijih od 60 godina nisu ispitane.

Prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima i nakon leukaferoze zabilježena je u 35 % ispitanika. Među njima su i dva slučaja s trombocitima $< 50 \times 10^9/l$, što je pripisano postupku leukaferoze.

Treba li obaviti više od jedne leukaferoze, nužan je poseban oprez u davatelja s trombocitima $< 100 \times 10^9/l$ prije leukaferoze; aferezu općenito ne treba izvoditi ako su trombociti $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferaza se ne smije provoditi u davatelja koji primaju antikoagulanse, kao ni u onih s poznatim poremećajima hemostaze.

Poraste li broj leukocita na $> 70 \times 10^9/l$, filgrastim treba obustaviti ili njegovu dozu smanjiti.

Davatelje koji primaju G-CSF radi mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi treba nadzirati sve dok se hematološki pokazatelji ne normaliziraju.

U zdravih davatelja koji su primali G-CSF uočene su prolazne citogenetske promjene. Značaj tih promjena u kontekstu mogućeg razvoja zloćudne hematološke bolesti nije poznat. U tijeku je dugoročno praćenje sigurnosti primjene lijeka u davatelja. Ne može se isključiti rizik od poticanja rasta klonalnih mijeloidnih stanica. Preporučuje se da centar za aferezu vodi sustavnu dokumentaciju o davateljima matičnih stanica tijekom najmanje 10 godina, kako bi se osiguralo dugoročno praćenje sigurnosti primjene.

Prijavljivani su česti, ali općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije, te vrlo rijetki slučajevi rupture slezene u zdravih davatelja nakon primjene G-CSF-a. Neki slučajevi rupturi slezene imali su smrtni ishod. Stoga veličinu slezene treba pažljivo nadzirati (npr. kliničkim pregledima, ultrazvukom). Mogućnost rupturi slezene treba uzeti u obzir u davatelja i/ili bolesnika koji se potuže na bol u gornjem lijevom abdominalnom kvadrantu ili vrhu lijevog ramena.

Kod normalnih davatelja, plućne nuspojave (hemoptiza, plućno krvarenje, plućni infiltrati, dispneja i hipoksija) vrlo su rijetke u postmarketinškom periodu. U slučaju sumnje ili potvrđenih plućnih nuspojava, mora se razmotriti prekid liječenja filgrastimom te pružiti odgovarajuću medicinsku skrb.

Posebne mjere opreza u primatelja alogeničnih progenitorskih stanica periferne krvi mobiliziranih filgrastimom

Postojeći podaci pokazuju da imunološke interakcije između presađenih alogeničnih progenitorskih stanica periferne krvi i primatelja mogu biti povezane s većim rizikom od akutne transplantacijske bolesti, nego pri presađivanju koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Broj krvnih stanica

Treba pažljivo nadzirati broj trombocita, osobito tijekom prvih tjedana primjene filgrastima. U bolesnika koji razviju trombocitopeniju, tj. kada je broj trombocita kontinuirano $< 100\,000/mm^3$, potrebno je razmotriti mogućnost povremenih prekida primjene ili smanjenja doze filgrastima.

Javljaju se i druge promjene u krvi, uključujući anemiju i prolazna povećanja broja mijeloidnih progenitorskih stanica, zbog čega treba pažljivo nadzirati krvnu sliku.

Prijelaz u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Pri dijagnosticiranju teških kroničnih neutropenija nužan je poseban oprez, kako bi ih se razlikovalo od drugih hematopoetskih poremećaja, npr. aplastične anemije, mijelodisplazije i mijeloidne leukemije. Prije početka primjene lijeka treba napraviti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, odrediti broj trombocita, evaluirati morfoloiju koštane srži i obaviti kariotipizaciju.

U kliničkim ispitivanjima bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji su primali filgrastim, malom su se učestalošću (oko 3 %) javljali mijelodisplastični sindrom (MDS) ili leukemija. To je

uočeno samo u bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. MDS i leukemija su prirodne komplikacije bolesti i njihova povezanost s primjenom filgrastima nije jasna. U oko 12 % bolesnika s urednim citogenetskim nalazom prije početka primjene lijeka kasnije su, pri rutinskim kontrolama nađene abnormalnosti, uključivši monosomiju 7. Razvije li se u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom citogenetska abnormalnost, potrebno je pažljivo odvagati rizike i koristi od dalje primjene filgrastima; javi li se MDS ili leukemija, filgrastim treba obustaviti. Za sada nije jasno može li dugotrajna primjena u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom stvoriti predispoziciju za citogenetske abnormalnosti, MDS ili leukemijsku pretvorbu. Preporučuje se u bolesnika u pravilnim vremenskim razmacima (približno svakih 12 mjeseci) obavljati morfološke i citogenetske pretrage koštane srži.

Ostale posebne mjere opreza

Valja isključiti uzroke prolazne neutropenije, poput virusnih infekcija.

Povećanje slezene izravna je posljedica primjene filgrastima. U 31 % bolesnika u ispitivanjima je dokumentirana palpabilna splenomegalija. Radiografski izmjereno povećanje volumena javljalo se rano pri primjeni filgrastima i pokazivalo tendenciju k postizanju platoa. Pokazalo se da se povećavanje slezene usporava ili zaustavlja smanjenjem doze, a u 3 % bolesnika morala se obaviti splenektomija. Veličinu slezene treba redovito kontrolirati. Palpacija trbuha trebala bi biti dovoljna za otkrivanje abnormalnog porasta volumena slezene.

U malog broja bolesnika javila se hematurija/proteinurija. Tu pojavu treba nadzirati redovitim pretragama urina.

Sigurnost i djelotvornost primjene u bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ispitane.

Posebne mjere opreza u bolesnika s HIV-infekcijom

Broj krvnih stanica

Treba pažljivo pratiti apsolutni broj neutrofila (ABN), osobito tijekom prvih nekoliko tjedana primjene filgrastima. Neki bolesnici mogu reagirati vrlo brzo, i znatnim povećanjem broja neutrofila već na prvu dozu filgrastima. Preporučuje se određivati ABN svakodnevno tijekom prva 2 do 3 dana primjene filgrastima. Potom ga treba nastaviti određivati najmanje dvaput na tjedan tijekom prva dva tjedna, a nakon toga jedanput na tjedan ili jedanput svaka dva tjedna tijekom primjene doze održavanja. Pri intermitentnoj primjeni 30 MIU (300 µg) filgrastima/dan moguća su velika kolebanja ABN tijekom vremena. Da bi se odredio stvarni ili pak najmanji ukupni broj neutrofila, preporučuje se uzorke krvi za to određivanje uzimati neposredno prije svake predviđene primjene filgrastima.

Rizik povezan s povećanim dozama mijelosupresijskih lijekova

Primjena filgrastima samog ne znači da će se spriječiti pojava trombocitopenije i anemije izazvana primjenom mijelosupresijskih lijekova. Zbog mogućnosti da se pri primjeni filgrastima daje više takvih lijekova, ili da se daju u većim dozama, bolesnik može biti izložen većem riziku od trombocitopenije i anemije. Preporučuju se redovite kontrole krvne slike (vidjeti gore).

Infekcije i zloćudne bolesti koje uzrokuju mijelosupresiju

Neutropenija može biti i posljedica infiltracije koštane srži uzročnicima oportunističkih infekcija, poput *Mycobacterium avium* kompleksa, ili zloćudnim tumorom, npr. limfomom. U bolesnika s poznatom infiltracijom uzročnicima infekcije ili zloćudnom bolešću valja, povrh primjene filgrastima za ispravljanje leukopenije, razmotriti i primjenu prikladnog lijeka za liječenje stanja u podlozi. Učinci filgrastima na neutropeniju prouzročenu infekcijom ili zloćudnom bolešću koja infiltrira koštanu srž nisu ispitani.

Posebne mjere opreza pri bolesti srpastih stanica

Pri primjeni filgrastima u bolesnika s anemijom srpastih stanica bilo je prijava kriza srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnik mora biti oprezan pri razmatranju primjene filgrastima u bolesnika s anemijom srpastih stanica i mora pažljivo procijeniti moguće rizike i koristi.

Pomoćne tvari

Biograstim sadržava sorbitol. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima primijenjenog istoga dana kada i mijelosupresijska citotoksična kemoterapija nisu definitivno potvrđene. Znajući koliko su mijeloične stanice koje se brzo umnažaju osjetljive na mijelosupresijsku citotoksičnu kemoterapiju, primjena filgrastima ne preporučuje se 24 sata prije ni 24 sata nakon kemoterapije. Preliminarni podaci u malog broja bolesnika koji su istodobno primali filgrastim i 5-fluorouracil upućuju na to da se neutropenija može pojačati.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim čimbenicima rasta i citokinima u kliničkim ispitivanjima još nisu istražene.

Budući da litij pospješuje otpuštanje neutrofila, mogao bi pojačati djelovanje filgrastima. Premda ta interakcija nije formalno ispitana, nema dokaza da je štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni filgrastima u trudnica. U literaturi ima izvješća o prolasku filgrastima kroz posteljicu u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizici za ljude nisu poznati. Filgrastim se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to doista nije nužno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se filgrastim u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje filgrastima u mlijeko životinja nije ispitano. Odluku o tome da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje filgrastimom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete u odnosu na korist liječenja filgrastimom za ženu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Filgrastim neznatno ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Osjeti li bolesnik umor, treba biti oprezan pri upravljanju vozilom ili radu na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim je ispitivanjima Biograstim primao 541 onkološki bolesnik i 188 zdravih dobrovoljaca. Profil sigurnosti primjene Biograstima određen u tim kliničkim ispitivanjima bio je podudaran s onim referentnog pripravka korištenog u tim ispitivanjima.

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može biti životno ugrožavajući ukoliko se ne počne liječiti na vrijeme, prijavljen je manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) u bolesnika s rakom koji su na kemoterapiji i zdravih darivatelja u kojih se provodila mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi nakon primjene G-CSF-a; vidjeti dio 4.4 i odjeljak „Opis odabranih nuspojava“ dijela 4.8.

Nuspojave prema dosad objavljenim podacima, i njihova učestalost pri primjeni filgrastima niže su navedene.

Nuspojave su prema učestalosti razvrstane na sljedeći način:

Vrlo česte:	$\geq 1/10$,
Česte:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$,
Manje česte:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$,
Rijetke:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$,
Vrlo rijetke:	$< 1/1\ 000$
Nepoznate:	ne može se odrediti na temelju dostupnih podataka

U svakoj skupini prema učestalosti, nuspojave su navedene silaznim slijedom prema ozbiljnosti.

Onkološki bolesnici

U kliničkim su ispitivanjima najučestalije nuspojave, koje su se mogle pripisati filgrastimu primijenjenom u preporučenim dozama, bile blaga do umjerena bol u mišićno-koštanom sustavu koja se javila u 10 % bolesnika, i jaka bol u mišićno-koštanom sustavu, koja se javila u 3 % bolesnika. Bol u mišićno-koštanom sustavu obično se kontrolira standardnim analgeticima. Među manje učestale nuspojave ubrajaju se mokraćni poremećaji, pretežno blaga do umjerena dizurija.

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima filgrastim nije povećao incidenciju nuspojava povezanih s citotoksičnom kemoterapijom. Među nuspojave koje su jednakom učestalošću prijavljivane u bolesnika koji su primali filgrastim/kemoterapiju, kao i u onih koji su primali placebo/kemoterapiju, ubrajaju se mučnina i povraćanje, alopecija, proljev, umor, anoreksija, mukozitis, glavobolja, kašalj, kožni osip, bol u prsištu, opća slabost, grlobolja, konstipacija i neodređena bol.

Reverzibilni, o dozi ovisni, obično blagi do umjereni porast razina laktat-dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze, mokraćne kiseline u serumu i gama-glutamilttransferaze (GGT) uočen je, redom, u oko 50 %, 35 %, 25 % i 10 % bolesnika pri primjeni filgrastima u preporučenim dozama.

Prijavljeni su slučajevi prolaznog sniženja krvnog tlaka, zbog kojeg nisu bile potrebne kliničke mjere.

Postoje izvještaji o bolesti transplantata protiv primatelja (GvHD) kao i smrtnosti kod pacijenata koji su nakon alogene transplantacije koštane srži dobivali G-CSF (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kojima je presađena koštana srž nakon prethodne primjene velikih doza kemoterapije bilo je povremenih prijava poremećaja krvnih žila, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine. Uzročna povezanost s primjenom filgrastima nije dokazana.

U bolesnika koji su primali filgrastim bilo je vrlo rijetkih prijava kožnog vaskulitisa. Mehanizam pojave vaskulitisa u bolesnika koji primaju filgrastim nije poznat.

Bilo je povremenih prijava Sweetovog sindroma (akutna febrilna dermatiza). No budući da je značajan postotak tih bolesnika imao leukemiju, dakle stanje za koje se zna da je povezano sa Sweetovim sindromom, uzročna povezanost s filgrastimom nije dokazana.

Bilo je pojedinačnih slučajeva egzacerbacije reumatoidnog artritisa.

Prijavljeni su slučajevi pseudogihta kod bolesnika s karcinomom liječenih filgrastimom.

U nekim su slučajevima prijavljene rijetke plućne nuspojave, uključujući intersticijsku pneumoniju, plućni edem i plućne infiltrate, s posljedičnim zatajenjem disanja ili sindromom respiracijskog distresa odraslih (ARDS), koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Alergijske reakcije: U bolesnika koji su primali filgrastim prijavljivane su alergijske reakcije na početku primjene ili pri kasnijoj primjeni, uključujući anafilaksiju, kožni osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju. Sveukupno, prijave su bile češće nakon intravenske primjene. U nekim su slučajevima simptomi recidivirali pri ponovnoj primjeni, što je upućivalo na uzročno-posljedičnu povezanost. Bolesnicima s ozbiljnom alergijskom reakcijom filgrastim treba trajno obustaviti.

U bolesnika s anemijom srpastih stanica (vidjeti dio 4.4) prijavljeni su izolirani slučajevi kriza srpastih stanica.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Vrlo često	Povišena alkalna fosfataza, povišeni LDH, povišena mokraćna kiselina
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Glavobolja
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Rijetko	Poremećaj krvnih žila
	Manje često	Sindrom povećane propusnosti kapilara*
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>	Često	Kašalj, grlobolja
	Vrlo rijetko	Plućni infiltrati
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Vrlo često	Mučnina/povraćanje
	Često	Konstipacija, anoreksija, proljev, mukozitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Vrlo često	Povišeni GGT
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Alopecija, kožni osip
	Vrlo rijetko	Sweetov sindrom, kožni vaskulitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Vrlo često	Bol u prsištu, bol u mišićno-koštanom sustavu
	Vrlo rijetko	Egzacerbacija reumatoidnog artritisa
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Poremećaji mokraćnog sustava
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često	Umor, opća slabost
	Manje često	Neodređena bol
	Vrlo rijetko	Alergijska reakcija

*Vidjeti odjeljak „Opis odabranih nuspojava“ dijela 4.8.

Pri mobilizaciji progenitorskih stanica u perifernoj krvi zdravih davatelja

Najčešće prijavljivana nuspojava bila je blaga do umjerena, prolazna bol u mišićno-koštanom sustavu. Leukocitoza (leukociti > 50 x 10⁹/l) je uočena u 41 %, a prolazna trombocitopenija (trombociti < 100 x 10⁹/l) u 35 % davatelja nakon primjene filgrastima i leukaferoze.

U zdravih davatelja koji su primali filgrastim bilo je prijava prolaznog i slabog povišenja alkalne fosfataze, LDH, AST i mokraćne kiseline; to nije imalo nikakvih kliničkih posljedica.

Egzacerbacije artritičnih simptoma opažene su vrlo rijetko.

Bilo je vrlo rijetkih prijava simptoma koji su upućivali na jake alergijske reakcije.

U ispitivanjima s davateljima progenitorskih stanica periferne krvi prijavljivani su slučajevi glavobolje za koju se mislilo da je prouzročena filgrastimom.

U zdravih davatelja i u bolesnika prijavljivani su česti, općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije, te vrlo rijetki slučajevi rupture slezene pri primjeni G-CSF-a (vidjeti dio 4.4).

U normalnih davatelja, u postmarketinškom periodu zabilježene su plućne nuspojave (hemoptiza, plućna hemoragija, infiltracija pluća, dispneja i hipoksija) (vidjeti dio 4.4).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Vrlo često	Leukocitoza, trombocitopenija
	Manje često	Poremećaj slezene
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Često	Povišena alkalna fosfataza, povišeni LDH
	Manje često	Povišeni AST, hiperurikemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Vrlo često	Glavobolja
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Manje često	Sindrom povećane propusnosti kapilara*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Vrlo često	Bol u mišićno-skeletnom sustavu
	Manje često	Egzacerbacija reumatoidnog artritisa
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Manje često	Jaka alergijska reakcija
*Vidjeti odjeljak „Opis odabranih nuspojava“ dijela 4.8.		

U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom prijavljivane su nuspojave povezane s primjenom filgrastima; učestalost nekih s vremenom se smanjivala.

Najučestalije nuspojave koje su se mogle pripisati filgrastimu bile su bol u kostima i općenito bol u mišićno-koštanom sustavu.

Među ostale nuspojave ubrajaju se povećanje slezene, koje u neznatnom broju slučajeva može biti progresivno, te trombocitopenija. Bilo je prijava glavobolje i proljeva kratko vrijeme nakon početka primjene filgrastima, obično u manje od 10 % bolesnika. Prijavljivane su i anemija i epistaksa.

Bilo je prolaznog povišenja mokraćne kiseline u serumu, laktat dehidrogenaze i alkalne fosfataze, bez pojave kliničkih simptoma. Zabilježeno je i prolazno, umjereno sniženje glukoze u krvi u uvjetima bez gladovanja.

Nuspojave koje su možda bile povezane s primjenom filgrastima, obično zabilježene u < 2 % bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, su reakcije na mjestu injekcije, glavobolja, hepatomegalija, artralgiya, alopecija, osteoporoza i osip.

Tijekom dugotrajne primjene u 2 % bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom prijavljen je vaskulitis. Bilo je malobrojnih prijava proteinurije/hematurije.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Vrlo često	Anemija, splenomegalija
	Često	Trombocitopenija
	Manje često	Poremećaj slezene
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Vrlo često	Snižena glukoza, povišena alkalna fosfataza, povišena LDH, hiperuricemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Glavobolja
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Vrlo često	Epistaksa
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	Proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Često	Hepatomegalija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Alopecija, kožni vaskulitis, bol na mjestu injekcije, osip
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Vrlo često	Bol u mišićno-koštanom sustavu
	Često	Osteoporoza
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Manje često	Hematurija, proteinurija

U bolesnika s HIV-om

Jedine nuspojave koja su se u kliničkim ispitivanjima dosljedno držale povezanim s primjenom filgrastima bile su bol u mišićno-koštanom sustavu, pretežno slaba do umjerena bol u kostima i mijalgija. Njihova incidencija bila je slična onoj prijavljenoj u onkoloških bolesnika.

Povećanje slezene povezano s primjenom filgrastima prijavljeno je u < 3 % bolesnika. U svim slučajevima ono je pri pregledima bilo blago do umjereno, a klinički je tijek bio dobroćudan; ni u jednog bolesnika nije dijagnosticiran hipersplenizam i ni u jednog nije obavljena splenektomija. Povećanje slezene je čest nalaz u bolesnika s HIV-infekcijom i u različitim je stupnjevima prisutno u većine bolesnika s AIDS-om, no moguća povezanost s primjenom filgrastima nije jasna.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Često	Poremećaj slezene
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Vrlo često	Bol u mišićno-koštanom sustavu

Opis odabranih nuspojava

Slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu G-CSF-a prijavljeni su nakon stavljanja lijeka na tržište. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti, sepsom, bolesnika koji su uzimali kemoterapiju s više lijekova ili bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u **Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

Pri prekidu primjene filgrastima broj neutrofila u perifernoj krvi obično se za 1 do 2 dana smanji za 50 %, a 1 do 7 dana nakon toga ponovno se normalizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, faktori stimulacije rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Biograstim je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira proizvodnju i otpuštanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Biograstim, koji sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim), uzrokuje izrazit porast broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata, i neznatan porast broja monocita. U nekih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom filgrastim može inducirati i neznatan porast broja eozinofila i bazofila u cirkulaciji u odnosu na broj prije primjene lijeka; neki od tih bolesnika mogu prije početka primjene lijeka imati bazofiliju ili eozinofiliju. Porast broja neutrofila ovisan je o dozi u rasponu preporučenih doza. Funkcija filgrastimom induciranih neutrofila je normalna ili pojačana, što je dokazano testovima za procjenu kemotaksije i fagocitnih funkcija. Po okončanju primjene filgrastima broj neutrofila u perifernoj krvi obično se za 1 do 2 dana smanji za 50 %, a 1 do 7 dana nakon toga ponovno se normalizira.

Primjenom filgrastima u bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju značajno se smanjuju incidencija i težina i skraćuje trajanje neutropenije i febrilne neutropenije. Primjenom filgrastima značajno se skraćuje trajanje febrilne neutropenije, vrijeme primjene antibiotika i trajanje hospitalizacije nakon indukcijske kemoterapije zbog akutne mijeloične leukemije i nakon presađivanja koštane srži, kojemu je prethodila mijeloablacijska terapija. Ni pri jednom od tih postupaka nije se smanjila incidencija vrućice ni dokumentiranih infekcija. U bolesnika kojima je nakon mijeloablacijske terapije presađena koštana srž nije se skratilo vrijeme trajanja vrućice.

Primjenom filgrastima, samog ili nakon kemoterapije, mobiliziraju se hematopoetske progenitorske stanice u perifernoj krvi. Autologne progenitorske stanice periferne krvi mogu se izdvojiti, i ponovno dati infuzijom nakon velikih doza citotoksične kemoterapije, bilo umjesto presađivanja koštane srži, bilo zajedno s njim. Infuzijom progenitorskih stanica periferne krvi ubrzava se hematopoetski oporavak, skraćuje se trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i smanjuje potreba za transfuzijama trombocita.

U primatelja alogenih progenitorskih stanica periferne krvi mobiliziranih filgrastimom značajno brže nastupa hematološki oporavak, čime se, u usporedbi s presađivanjem koštane srži, značajno skraćuje vrijeme do oporavka trombocita bez primijenjene potpore.

Jedna retrospektivna Europska studija koja ocjenjuje primjenu G-CSF nakon presađivanja alogenih stanica koštane srži kod bolesnika koji boluju od akutne leukemije ukazala je na povećan rizik bolesti davatelja protiv primatelja (GvHD), smrtnosti povezane s terapijom (TRM - treatment related mortality) i smrtnosti nakon davanja G-SCF-a. U odvojenoj retrospektivnoj međunarodnoj studiji kod bolesnika s akutnom i kroničnom mijeloičnom leukemijom nije primijećen učinak na rizik od razvoja GvHD-a, smrtnosti povezane s terapijom te smrtnosti općenito. Meta analizom studija alogenih presađivanja, uključujući i rezultate devet prospektivnih randomiziranih istraživanja, osam retrospektivnih studija te jedne studije istraživanja parova nisu pronađeni učinci na rizik od razvoja akutnog GvHD-a, kao i kroničnog GvHD-a ili rane smrtnosti povezane s terapijom.

Relativni rizik (95% CI) za GvHD i TRM nakon terapije G-CSF-om nakon transplantacije koštane srži					
<i>Publikacija</i>	<i>Period studije</i>	<i>N</i>	<i>Gradus</i>	<i>Kronični</i>	<i>TRM</i>

			<i>akutnog GvHD-a II-IV</i>	<i>GvHD</i>	
Metaanaliza (2003)	1986–2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europska retrospektivna studija (2004)	1992–2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Međunarodna retrospektivna studija (2006)	1995–2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)
^a Analiza uključuje studije koje se odnose na presađivanje koštane srži u tome periodu; neke studije koristile su GM-CSF (čimbenik rasta granulocitnih-makrofagnih kolonija)					
^b Analiza uključuje bolesnika koji su u tome periodu podvrgnuti presađivanju koštane srži					

Primjenom filgrastima u zdravih davatelja u svrhu mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi prije alogenog presađivanja tih stanica, u većine se davatelja dvjema leukaferezama prikupi 4×10^6 CD34⁺ stanica po kg tjelesne težine davatelja. Zdravim se davateljima daje doza od 10 µg/kg/dan supkutano tijekom 4 do 5 uzastopnih dana.

Davanjem filgrastima bolesnicima, djeci i odraslima, s teškom kroničnom neutropenijom (teškom kongenitalnom, cikličkom i idiopatskom neutropenijom) inducira se održivi porast ukupnog broja neutrofila u perifernoj krvi i smanjuje incidencija infekcija i s njima povezanih događaja.

Primjenom filgrastima u bolesnika s HIV-infekcijom održava se normalan broj neutrofila, čime se omogućava predviđeno doziranje antivirusika i/ili mijelosupresijskih lijekova. Nema dokaza da se u bolesnika s HIV-infekcijom, koji primaju filgrastim, pojačava replikacija HIV-a.

Pokazalo se da G-CSF, kao i ostali hematopoetski čimbenici rasta, stimulira ljudske endotelne stanice *in vitro*.

Djelotvornost i sigurnost primjene Biograstima ispitane su u randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima III. faze u bolesnika/bolesnika s rakom dojke, rakom pluća i ne-Hodgkinovim limfomom. Nije bilo relevantnih razlika između Biograstima i referentnog pripravka u trajanju teške neutropenije ni u incidenciji febrilne neutropenije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Randomizirano, jednostruko slijepo, s jednom dozom, ukriženo ispitivanje u 196 zdravih dragovoljaca pokazalo je da je farmakokinetički profil Biograstima i pri supkutanoj i pri intravenskoj primjeni bio usporediv s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka.

Pokazalo se da klirens filgrastima i nakon supkutane i nakon intravenske primjene slijedi obrazac farmakokinetičkih procesa prvog reda. Poluvijek eliminacije filgrastima je 3,5 sati, a klirens oko 0,6 ml/min/kg. Pri neprekidnoj infuziji filgrastima tijekom razdoblja do 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali nakon presađivanja autologne koštane srži nije bilo znakova nakupljanja lijeka, a poluvijek eliminacije bio je usporediv. Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i serumske koncentracije filgrastima, bez obzira daje li se intravenski ili supkutano. Nakon supkutane primjene u preporučenim dozama, koncentracije u serumu održavale su se iznad 10 ng/ml tijekom 8 do 16 sati. Volumen distribucije u krvi iznosi oko 150 ml/kg.

Farmakokinetički profili Biograstima i referentnog lijeka bili su u onkoloških bolesnika usporedivi i nakon jednokratne i nakon višekratnih doza.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i lokalne podnošljivosti.

Neklinički podaci dobiveni ispitivanjima toksičnosti opetovanih doza upućuju na farmakološke učinke, uključujući porast broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu hematopoezu i povećanje slezene.

Nije uočen učinak na plodnost štakora (muških i ženskih), kao ni utjecaj na gestaciju. Filgrastim se nije pokazao teratogenim u štakora i kunića. Povećana incidencija gubitka zametaka uočena je u kunića, no nije bilo nikakvih malformacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Acetatna kiselina, ledena
Natrijev hidroksid
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Biograstim se ne smije razrjeđivati otopinom natrijeva klorida.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Razrijeđeni se filgrastim može adsorbirati na staklene i plastične materijale, osim ako je razrijeđen kako je navedeno u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

Nakon razrjeđivanja: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju tijekom 24 sata pri temperaturi od 2° - 8° C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika, te ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2° - 8° C, uz uvjet da je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2° C - 8° C).

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od stakla tipa I, s trajno pričvršćenom iglom od nehrdajućeg čelika, sa ili bez sigurnosne naprave koja sprječava ozljede zbog uboda iglom i ponovnu uporabu.

Pakiranje sadrži 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki s 0,8 ml otopine ili višestruka pakiranja s 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki s 0,5 ml otopine.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Po potrebi, Biograstim se može razrijediti u 5 %-tnoj otopini glukoze za infuziju (50 mg/ml).

Ne preporučuje se razrjeđivanje lijeka do koncentracija nižih od 0,2 MIU (2 µg) po mililitru.

Prije uporabe otopinu treba vizualno pregledati. Uporabiti se smije samo bistra otopina bez čestica.

Za bolesnike koji primaju filgrastim razrijeđen do koncentracija nižih od 1,5 MIU (15 µg) po mililitru, otopini treba dodati ljudski serumski albumin u konačnoj koncentraciji od 2 mg/ml.

Primjer: Konačnom volumenu otopine lijeka od 20 ml, koji sadrži ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MIU (300 µg) treba dodati 0,2 ml 20 %-tne otopine ljudskog albumina (200 mg/ml).

Kada se razrjeđuje u 5 %-tnoj otopini glukoze (50 mg/ml), Biograstim je kompatibilan sa staklom i različitim vrstama plastike, uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Biograstim ne sadrži konzervanse. Imajući u vidu mogući rizik od mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s Biograstimom namijenjene su isključivo jednokratnoj uporabi.

Slučajno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe štetno na stabilnost Biograstima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujan 2008.

Datum posljednje obnove: 25. srpnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litva

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Biograstim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml otopine (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju ili infuziju

1 napunjena štrcaljka koja sadrži 0,5 ml
5 napunjenih štrcaljki koje sadrže po 0,5 ml
5 napunjenih štrcaljki sa zaštitom za iglu koje sadrže po 0,5 ml
10 napunjenih štrcaljki koje sadrže po 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za potkožnu primjenu i primjenu u venu.

Za jednokratnu uporabu.

Molimo primijeniti kako slijedi:

Prostor za preporučeno doziranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon razrjeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/450/001 1 napunjena štrcaljka
EU/1/08/450/002 5 napunjenih štrcaljki
EU/1/08/450/004 10 napunjenih štrcaljki
EU/1/08/450/009 5 napunjenih štrcaljki sa zaštitom za iglu

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Biograstim 30 MIU/0,5 ml

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Biograstim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju ili infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml otopine (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju ili infuziju

1 napunjena štrcaljka koja sadrži 0,8 ml
5 napunjenih štrcaljki koje sadrže po 0,8 ml
5 napunjenih štrcaljki sa zaštitom za iglu koje sadrže po 0,8 ml
10 napunjenih štrcaljki koje sadrže po 0,8 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za potkožnu primjenu i primjenu u venu.

Za jednokratnu uporabu.

Molimo primijeniti kako slijedi:

Prostor za preporučeno doziranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon razrjeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/450/005 1 napunjena štrcaljka
EU/1/08/450/006 5 napunjenih štrcaljki
EU/1/08/450/008 10 napunjenih štrcaljki
EU/1/08/450/010 5 napunjenih štrcaljki sa zaštitom za iglu

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Biograstim 48 MIU/0,8 ml

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Naljepnica na višestrukom pakiranju - s plavim okvirom****1. NAZIV LIJEKA**

Biograstim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml otopine (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju ili infuziju

Višestruko pakiranje: 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki koje sadrže 0,5 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za potkožnu primjenu i primjenu u venu.

Za jednokratnu uporabu.

Molimo primijeniti kako slijedi:

Prostor za preporučeno doziranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon razrjeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/450/003 2 x 5 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Naljepnica na višestrukom pakiranju - s plavim okvirom****1. NAZIV LIJEKA**

Biograstim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju ili infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml otopine (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju ili infuziju

Višestruko pakiranje: 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki koje sadrže 0,8 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za potkožnu primjenu i primjenu u venu.

Za jednokratnu uporabu.

Molimo primijeniti kako slijedi:

Prostor za preporučeno doziranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon razrjeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/450/007 2 x 5 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU

Kutija za višestruko pakiranje – bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Biograstim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml otopine (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju ili infuziju

5 napunjenih štrcaljki koje sadrže 0,5 ml. Dijelovi višestrukog pakiranja, ne mogu se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za potkožnu primjenu i primjenu u venu.

Za jednokratnu uporabu.

Molimo primijeniti kako slijedi:

Prostor za preporučeno doziranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon razrjeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/450/003 2 x 5 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Biograstim 30 MIU/0,5 ml

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU**Kutija za višestruko pakiranje – bez plavog okvira****1. NAZIV LIJEKA**

Biograstim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju ili infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml otopine (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju ili infuziju

5 napunjenih štrcaljki koje sadrže 0,8 ml. Dijelovi višestrukog pakiranja, ne mogu se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za potkožnu primjenu i primjenu u venu.

Za jednokratnu uporabu.

Molimo primijeniti kako slijedi:

Prostor za preporučeno doziranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon razrjeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/444/007 2 x 5 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Biograstim 48 MIU/0,8 ml

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Biograstim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

filgrastim

s.c.

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Biograstim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju ili infuziju

filgrastim

s.c.

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Biograstim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju Biograstim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju ili infuziju

filgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Biograstim i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Biograstim
3. Kako primjenjivati Biograstim
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Biograstim
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Informacije za samostalno injiciranje
8. Sljedeće informacije namijenjene su samo za zdravstvene djelatnike

1. Što je Biograstim i za što se koristi

Što je Biograstim

Biograstim sadrži djelatnu tvar filgrastim. Filgrastim je protein koji se proizvodi biotehnologijom u bakteriji *Escherichia coli*. Pripada skupini proteina koji se nazivaju citokini i vrlo je sličan prirodnom proteinu (čimbenik rasta granulocitnih kolonija [engl. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF]) kojeg stvara Vaše tijelo. Filgrastim potiče koštanu srž (tkivo u kojemu nastaju nove krvne stanice) na veće stvaranje krvnih stanica, osobito određenih vrsta bijelih stanica. Bijele su krvne stanice važne jer pomažu tijelu u suzbijanju infekcija.

Za što se Biograstim koristi

Liječnik Vam je propisao Biograstim kako bi potaknuo Vaše tijelo na veće stvaranje bijelih krvnih stanica. Liječnik će Vam objasniti zašto trebate uzimati Biograstim. Primjena lijeka Biograstim korisna je u nekoliko različitih situacija, kao što su:

- kemoterapija;
- presađivanje koštane srži;
- teška kronična neutropenija (nizak broj bijelih krvnih stanica);
- neutropenija u bolesnika s HIV-infekcijom;
- mobilizacija matičnih stanica periferne krvi (za donacije krvnih matičnih stanica).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Biograstim

Nemojte primjenjivati Biograstim

- ako ste alergični na filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

- Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Biograstim
- ako se jave kašalj, vrućica i otežano disanje. Ti simptomi bi mogli biti posljedica plućnog poremećaja (vidjeti dio „4. Moguće nuspojave“).
 - ako bolujete od anemije srpastih stanica; (nasljedna bolest koju karakteriziraju crvene krvne stanice koje poprimaju oblik nalik srpu).
 - ako se javi bol u gornjem dijelu trbuha s lijeve strane ili bol u vrhu Vašeg ramena. To može biti posljedica poremećaja slezene (vidjeti poglavlje „4. Moguće nuspojave“).
 - ako imate određeni krvni poremećaj (Kostmanov sindrom, mijelodisplastični sindrom, razne vrste leukemije).
 - ako imate osteoporozu. Liječnik može redovito kontrolirati gustoću kostiju.
 - ako bolujete od bilo koje druge bolesti, osobito ako mislite da imate infekciju.

U slučaju snimanja kostiju recite liječniku ili medicinskoj sestri da se liječite Biograstimom.

Za vrijeme primjene lijeka Biograstim morati ćete redovito kontrolirati krvnu sliku, da se odredi broj neutrofila i drugih bijelih krvnih stanica u Vašoj krvi. To će liječniku pokazati kako dobro lijek djeluje i trebate li ga i dalje primjenjivati.

Drugi lijekovi i Biograstim

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primjenjivati Biograstim 24 sata prije ili 24 sata nakon kemoterapije.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Biograstim nije ispitivan u trudnica. Stoga će liječnik možda odlučiti da ne primijenite ovaj lijek. Nije poznato izlučuje li se filgrastim u majčino mlijeko. Stoga će liječnik možda odlučiti da ne primjenjujete ovaj lijek ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Osjetite li umor, nemojte upravljati vozilom ni rukovati bilo kojim alatom ili strojem.

Biograstim sadrži sorbitol i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da bolujete od tzv. nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Biograstim

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaši liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je...

Količina lijeka Biograstim koju trebate ovisiti će o stanju zbog kojega Biograstim uzimate i o Vašoj tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći kada trebate prestati primjenjivati Biograstim. Uobičajeno je uzimati Biograstim u više navrata.

Biograstim i kemoterapija

Uobičajena doza je 0,5 milijuna internacionalnih jedinica (engl. million international units, MIU) po kilogramu tjelesne težine svaki dan. Na primjer, ako ste teški 60 kg, Vaša je dnevna doza 30 milijuna međunarodnih jedinica [MIU]. Prvu dozu lijeka Biograstim normalno ćete primiti najmanje 24 sata

nakon kemoterapije. Liječenje obično traje oko 14 dana. No pri nekim bolestima liječenje će možda potrajati dulje, otprilike do mjesec dana.

Biograstim i presađivanje koštane srži

Uobičajena početna doza je 1 milijun internacionalnih jedinica [MIU] po kilogramu tjelesne težine na dan. Na primjer, ako ste teški 60 kg, dnevna će Vam doza biti 60 milijuna internacionalnih jedinica [MIU]. Prvu dozu lijeka Biograstim normalno ćete primiti najmanje 24 sata nakon kemoterapije, ali unutar 24 sata nakon transfuzije koštane srži. Liječnik će tražiti da svaki dan obavite krvne pretrage, da vidi kako lijek djeluje i da odredi koja je doza za Vas najbolja. Lijek će prekinuti primjenjivati kada broj bijelih stanica u krvi dosegne određenu vrijednost.

Biograstim i teška kronična neutropenija

Uobičajena početna doza je između 0,5 milijuna i 1,2 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] po kilogramu tjelesne težine na dan, u jednoj ili u podijeljenim dozama. Liječnik će potom odrediti da obavite krvne pretrage, da vidi kako lijek djeluje i da odredi koja je doza za Vas najbolja. Pri neutropeniji je nužna dugotrajnija primjena lijeka Biograstim.

Biograstim i neutropenija u bolesnika s HIV-infekcijom

Uobičajena početna doza je između 0,1 milijun i 0,4 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] po kilogramu tjelesne težine na dan. Liječnik će odrediti da u pravilnim vremenskim razmacima obavljate krvne pretrage, da vidi kako lijek djeluje. Nakon što se broj bijelih krvnih stanica normalizira, možda će dozu smanjiti, tako da lijek više nećete primati svaki dan. Liječnik će nastaviti pratiti Vašu krvnu sliku i odrediti koja je doza za Vas najbolja. Možda će za održavanje normalnog broja bijelih stanica u krvi biti nužna dugotrajnija primjena lijeka Biograstim.

Biograstim i mobilizacija matičnih stanica periferne krvi

Ako ćete primiti vlastite matične stanice, uobičajena doza je 0,5 milijuna do 1 milijun internacionalnih jedinica [MIU] po kilogramu tjelesne težine na dan. Primjena lijeka Biograstim trajati će do 2 tjedna, a u iznimnim slučajevima i dulje. Liječnik će pratiti pokazatelje u Vašoj krvi, kako bi odredio najbolje vrijeme za izdvajanje matičnih stanica.

Ako ćete svoje matične stanice darovati drugoj osobi, uobičajena doza je 1 milijun internacionalnih jedinica [MIU] po kilogramu tjelesne težine na dan. Primjena lijeka Biograstim trajati će 4 do 5 dana.

Način primjene

Lijek se daje u injekciji, ili intravenskom (i.v.) infuzijom (drip) ili supkutanom (s.c.) injekcijom (u tkivo neposredno ispod kože). Primete li lijek supkutanom injekcijom, liječnik će Vam možda predložiti da naučite kako da si sami dajete injekcije. Liječnik ili medicinska sestra će Vam dati upute kako to činiti. Bez njihovih uputa nemojte pokušavati sami sebi davati injekcije. Neke od informacija koje su Vam potrebne naći ćete na kraju ove upute, no za pravilno liječenje Vaše bolesti morate stalno surađivati s liječnikom.

Ako primijenite više lijeka Biograstim nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Biograstim nego što ste trebali, javite se što prije Vašem liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Biograstim

Nemojte primijeniti dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu injekciju.

Ako prestanete primjenjivati Biograstim

Prije nego što prestanete primjenjivati Biograstim, posavjetujte se s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Važne nuspojave

- Prijavljene su alergijske reakcije poput kožnog osipa, uzdignuća po koži koja svrbe i ozbiljnih alergijskih reakcija sa slabosti, padom krvnog tlaka, otežanim disanjem i oteknućem lica. Mislite li da imate tu vrstu reakcije, morate odmah prestati uzimati Biograstim u injekcijama i zatražiti liječničku pomoć.
- Zabilježeni su povećanje slezene i slučajevi prsnuća slezene. Neki su slučajevi prsnuća slezene imali smrtni ishod. Važno je da se odmah javite liječniku ako osjetite **bol u gornjem dijelu trbuha s lijeve strane ili u lijevom ramenu** jer to može upućivati na poteškoće sa slezenom.
- Kašalj, vrućica i otežano ili bolno disanje mogu biti znakovi ozbiljnih plućnih nuspojava poput upale pluća i akutnog respiratornog distresnog sindroma koji mogu biti smrtonosni. Ako imate vrućicu ili bilo koji od ovih simptoma, važno je da se odmah obratite svom liječniku.
- Važno je da se odmah obratite liječniku ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava ili njihovu kombinaciju:
oticanje ili podbuhlost koji mogu biti povezani s rjeđim mokrenjem, teškoće disanja, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora. Ovi simptomi se obično brzo razvijaju. Ovo mogu biti simptomi manje čestog (može zahvatiti do 1 na 100 osoba) stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitnu liječničku pomoć.
- Ako bolujete od anemije srpastih stanica, svakako to kažite liječniku prije nego što počnete uzimati Biograstim. U nekih bolesnika s anemijom srpastih stanica, koji su uzimali filgrastim, javila se kriza srpastih stanica.
- Kao vrlo čestu nuspojavu (može se javiti u više od 1 na 10 osoba), filgrastim može uzrokovati bol u kostima i mišićima. Pitajte liječnika koji lijek možete uzeti za ublažavanje te boli.

Mogu se dodatno javiti sljedeće nuspojave:

U onkoloških bolesnika

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povišene razine nekih jetrenih enzima ili krvnih enzima; visoka razina mokraćne kiseline u krvi;
- mučnina; povraćanje;
- bol u prsima.

Često (mogu se javiti do 1 na 10 osoba):

- glavobolja;
- kašalj, grlobolja;
- zatvor; gubitak apetita; proljev; mukozitis, što predstavlja bolnu upalu i ulceracije sluznice koja prekriva probavni trakt;
- ispadanje kose; osip;
- umor, opća slabost.

Manje često (mogu se javiti do 1 na 100 osoba):

- nespecificirana bol.

Rijetko (mogu se javiti do 1 na 1000 osoba):

- vaskularni poremećaji, koji mogu uzrokovati bol, crvenilo i oticanje udova.

Vrlo rijetko (mogu se javiti do 1 na 10 000 osoba)

- pojava bolnih, uzdignutih, modro obojenih žarišta po udovima te katkada i po licu i vratu praćenih vrućicom (Sweetov sindrom); upala krvnih žila, često uz kožni osip;
- pogoršanje reumatskih stanja;
- bolno ili otežano mokrenje.

Nepoznato (na temelju dostupnih podataka učestalost se ne može odrediti)

- odbacivanje presađene koštane srži;
- prolazno niski krvni tlak;
- bol i oticanje zglobova, nalik na giht.

U zdravih davatelja progenitorskih stanica

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povećani broj bijelih krvnih stanica smanjeni broj trombocita u krvi, zbog čega se može povećati mogućnost pojave krvarenja ili modrica;
- glavobolja.

Često (mogu se javiti do 1 na 10 osoba):

- povišene razine nekih krvnih enzima

Manje često (mogu se javiti do 1 na 100 osoba):

- povišene razine nekih jetrenih enzima; visoka razina mokraćne kiseline u krvi;
- pogoršanje reumatskih stanja.

Nepoznato (na temelju dostupnih podataka učestalost se ne može odrediti)

- kašalj, vrućica i poteškoće s disanjem ili iskašljavanje krvi.

U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjeni broj crvenih krvnih stanica, što uzrokuje bljedilo kože, slabost ili nedostatak zraka;
- snižena razina glukoze u krvi; povišene razine nekih jetrenih enzima ili krvnih enzima; visoka razina mokraćne kiseline u krvi;
- krvarenje iz nosa.

Često (mogu se javiti do 1 na 10 osoba):

- smanjeni broj trombocita u krvi, zbog čega se može povećati mogućnost pojave krvarenja ili modrica;
- glavobolja;
- proljev;
- povećanje jetre;
- ispadanje kose; upala krvnih žila, često uz kožni osip; bol na mjestu injekcije; osip;
- gubitak kalcija iz kostiju; bol u zglobovima.

Manje često (mogu se javiti do 1 na 100 osoba):

- krv u mokraći; proteini u mokraći.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi>.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ili ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Biograstim

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj štrcaljki iza oznaka „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2° C - 8° C).

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili sadržava čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Biograstim sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Jedan ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 60 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (600 mikrograma) filgrastima.
Biograstim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju: Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml otopine.
Biograstim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju ili infuziju: jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su: Natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije.

Kako Biograstim izgleda i sadržaj pakiranja

Biograstim je otopina za injekciju ili infuziju u napunjenoj štrcaljki sa ili bez zaštite za iglu. Biograstim je bistra i bezbojna otopina. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml ili 0,8 ml otopine.

Biograstim je dostupan u pakiranju od 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki ili u višestrukom pakiranju od 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informacije za samostalnu primjenu lijeka

Ovo poglavlje sadrži informacije o tome kako možete sami sebi davati injekcije lijeka Biograstim. Važno je napomenuti da ne pokušavate davati injekcije sami sebi ako Vam liječnik ili medicinska

sestra nisu objasnili postupak. Ako niste sigurni u postupak samostalnog davanja injekcije ili imate bilo kakvih pitanja, molimo Vas da pitate liječnika ili medicinsku sestru za pomoć.

Važno je upotrijebljene štrcaljke odložiti u neprobojnom spremniku.

Kako samostalno primijeniti Biograstim?

Injekciju ćete si trebati dati u tkivo neposredno ispod kože. To je poznato kao supkutana (potkožna) injekcija. Injekcije ćete trebati primjenjivati svaki dan u isto vrijeme.

Oprema koju trebate

Da biste si dali injekciju trebati ćete sljedeće:

- napunjenu štrcaljku lijeka Biograstim;
- tupfer natopljen alkoholom ili slično;
- neprobojni spremnik (plastični spremnik koji ste dobili iz bolnice ili ljekarne) tako da možete sigurno odložiti upotrijebljene štrcaljke.

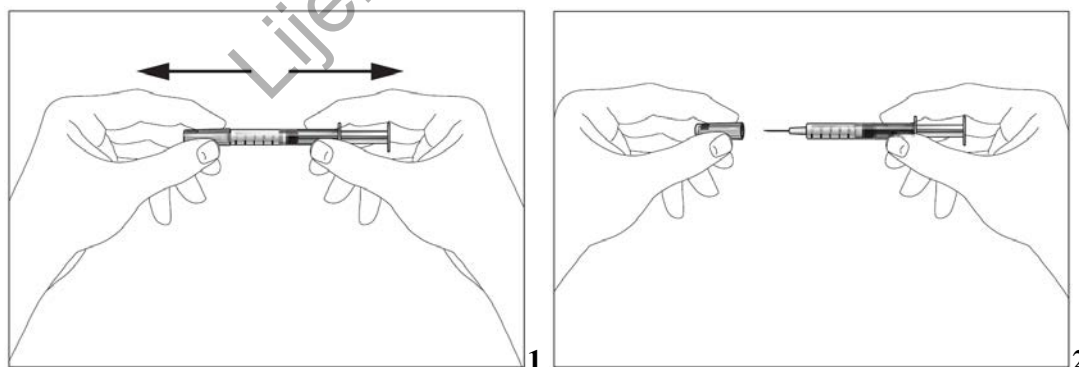
Što trebate napraviti prije nego si date potkožnu injekciju lijeka Biograstim?

1. Pokušajte samostalno primijeniti injekciju svaki dan u isto vrijeme.
2. Uzmite napunjenu štrcaljku lijeka Biograstim iz hladnjaka.
3. Provjerite datum roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne uzimajte lijek ako je istekao zadnji dan navedenog mjeseca.
4. Provjerite izgled lijeka Biograstim. Mora biti bistra i bezbojna tekućina. Ne smijete primijeniti otopinu lijeka ako sadrži čestice.
5. Za ugodniju primjenu injekcije, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi 30 minuta, odnosno dok ne poprimi sobnu temperaturu ili je držite u rukama nekoliko minuta. Ne zagrijavajte Biograstim na bilo koji drugi način (na primjer, **ne** zagrijavajte ju u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
6. **Ne uklanjajte** poklopac sa štrcaljke dok ne bude spremna za injiciranje.
7. **Temeljito operite ruke.**
8. Pronađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto i stavite sve što trebate tako da Vam je pri ruci (napunjenu štrcaljku lijeka Biograstim, tupfer natopljen alkoholom i neprobojni spremnik).

Kako pripremiti Biograstim injekciju?

Prije nego primijenite Biograstim injekciju morate učiniti sljedeće:

1. Držite štrcaljku i nježno skinite pokrov igle bez odvijanja. Povucite ravno kao što je prikazano na slikama 1 i 2. Ne dodirujte iglu niti ne gurajte klip.

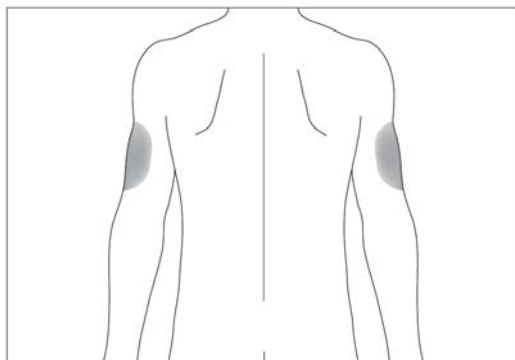
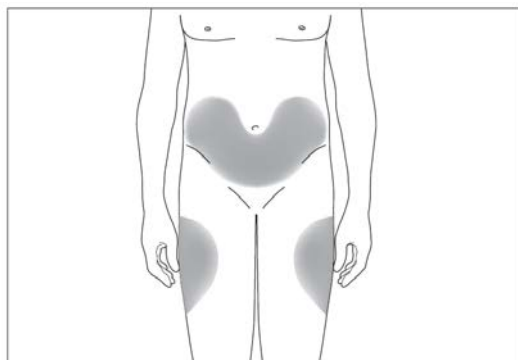


2. Možda primijetite male mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki. U slučaju da su mjehurići zraka prisutni, nježno lupkajte štrcaljku prstima sve dok mjehurići zraka ne dođu na vrh štrcaljke. Sa štrcaljkom usmjerenom prema gore, istisnite sav zrak iz štrcaljke gurajući klip prema gore.
3. Štrcaljka ima označenu skalu na trupu. Gurajte klip sve do broja na štrcaljki koji odgovara dozi lijeka Biograstim (u mililitrima, ml) koju Vam je propisao liječnik.
4. Provjerite još jedanput da budete sigurni u točnu dozu lijeka Biograstim u štrcaljki.
5. Sada možete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

Na koje mjesto trebate primijeniti injekciju?

Najprikladnija mjesta za samostalnu primjenu injekcije su:

- gornji dio bedara; te
- trbuh, osim područja oko pupka (vidjeti sliku 3).

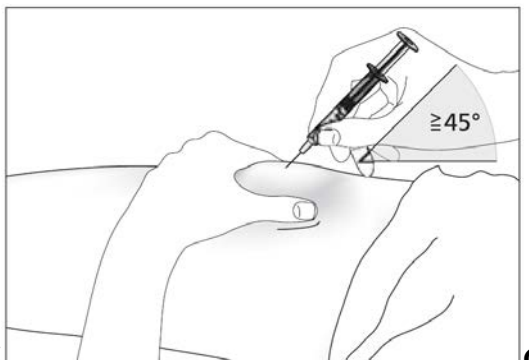
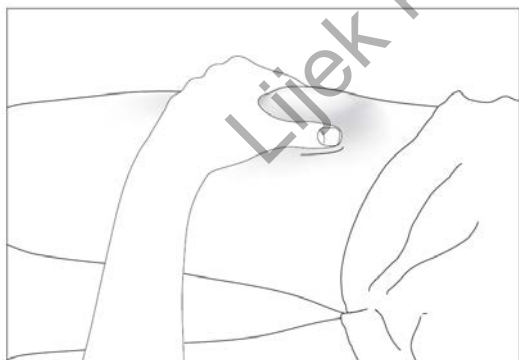


Ako Vam netko drugi daje injekciju, ona se može primijeniti i na stražnji dio nadlaktica (vidjeti sliku 4).

Bolje je mijenjati mjesto injiciranja svaki dan da se izbjegne osjetljivost (bol) na jednom mjestu primjene.

Kako primijeniti injekciju ?

1. Dezinficirajte kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom te nakon toga uhvatite kožu između palca i kažiprsta, bez stiskanja (vidjeti sliku 5).
2. Ubodite iglu u kožu onako kako su Vam pokazali medicinska sestra ili liječnik (vidjeti sliku 6).
3. Povucite lagano klip prema van, tako da provjerite da li ste možda pogodili krvnu žilu. Ako vidite krv u štrcaljki, izvadite iglu i ponovo uvedite na drugo mjesto.
4. Injicirajte tekućinu polagano i ravnomjerno, cijelo vrijeme držeći kožu između palca i kažiprsta.
5. Injicirajte isključivo dozu koju Vam je liječnik propisao.
6. Nakon injiciranja tekućine, izvadite iglu i pustite kožu.
7. Upotrijebite svaku štrcaljku isključivo za jednu injekciju. Ne primjenjujte Biograstim koji je ostao u štrcaljki.



Zapamtite

Ako imate bilo kakvih problema, molimo Vas obratite se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Odlaganje upotrijebljenih štrcaljki

- Ne stavljajte pokrov natrag na upotrijebljenu iglu.
- Upotrijebljene štrcaljke stavite u neprobojni spremnik i držite spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- Pun neprobojni spremnik zbrinite na način kako su Vam objasnili liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

- Upotrijebljene štrcaljke nikada ne stavljajte u kućni otpad.

8. Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima

Biograstim ne sadrži konzervanse. Zbog moguće mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s lijekom Biograstim namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Slučajno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe negativno na stabilnost lijeka Biograstim.

Biograstim se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijeva klorida. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s niže navedenima. Razrijeđeni filgrastim se može adsorbirati na staklo i plastični materijal, osim ako se razrijedi kako je niže navedeno.

Ukoliko je potrebno, Biograstim se može razrijediti s 5 %-tnom otopinom glukoze za infuziju (50 mg/ml). Ne preporuča se razrjeđivanje do koncentracije niže od 0,2 MIU (2 µg) po ml. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati. Primijeniti se smije samo bistra otopina bez čestica. Za bolesnike koji su liječeni filgrastimom koji je razrijeđen na koncentracije niže od 1,5 MIU (15 µg) po ml, treba se dodati ljudski serumski albumin (HSA) dok se ne postigne koncentracija od 2 mg/ml. Primjer: U konačni volumen injekcije od 20 ml s ukupnom dozom filgrastima manjom od 30 MIU (300 µg), treba dodati 0,2 ml otopine ljudskog albumina čija je koncentracija 200 mg/ml (20%). Kad se razrjeđuje s 5 %-tnom otopinom glukoze za infuziju (50 mg/ml), Biograstim je kompatibilan sa staklom i različitim vrstama plastičnih materijala uključujući PVC, polioleflin (ko-polimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Nakon razrjeđenja: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni razrijeđene otopine za infuziju tijekom 24 sata na temperaturama od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, uvjeti i vrijeme čuvanja su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Biograstim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju Biograstim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju ili infuziju

filgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Biograstim i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Biograstim
3. Kako primjenjivati Biograstim
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Biograstim
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Informacije za samostalno injiciranje
8. Sljedeće informacije namijenjene su samo za zdravstvene djelatnike

1. Što je Biograstim i za što se koristi

Što je Biograstim

Biograstim sadrži djelatnu tvar filgrastim. Filgrastim je protein koji se proizvodi biotehnologijom u bakteriji *Escherichia coli*. Pripada skupini proteina koji se nazivaju citokini i vrlo je sličan prirodnom proteinu (čimbenik rasta granulocitnih kolonija [engl. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF]) kojeg stvara Vaše tijelo. Filgrastim potiče koštanu srž (tkivo u kojemu nastaju nove krvne stanice) na veće stvaranje krvnih stanica, osobito određenih vrsta bijelih stanica. Bijele su krvne stanice važne jer pomažu tijelu u suzbijanju infekcija.

Za što se Biograstim koristi

Liječnik Vam je propisao Biograstim kako bi potaknuo Vaše tijelo na veće stvaranje bijelih krvnih stanica. Liječnik će Vam objasniti zašto trebate uzimati Biograstim. Primjena lijeka Biograstim korisna je u nekoliko različitih situacija, kao što su:

- kemoterapija;
- presađivanje koštane srži;
- teška kronična neutropenija (nizak broj bijelih krvnih stanica);
- neutropenija u bolesnika s HIV-infekcijom;
- mobilizacija matičnih stanica periferne krvi (za donacije krvnih matičnih stanica).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Biograstim

Nemojte primjenjivati Biograstim

- ako ste alergični na filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

- Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Biograstim
- ako se jave kašalj, vrućica i otežano disanje. Ti simptomi bi mogli biti posljedica plućnog poremećaja (vidjeti dio „4. Moguće nuspojave“).
 - ako bolujete od anemije srpastih stanica (nasljedna bolest koju karakteriziraju crvene krvne stanice koje poprimaju oblik nalik srpu).
 - ako se javi bol u gornjem dijelu trbuha s lijeve strane ili bol u vrhu Vašeg ramena. To može biti posljedica poremećaja slezene (vidjeti poglavlje „4. Moguće nuspojave“).
 - ako imate određeni krvni poremećaj (Kostmanov sindrom, mijelodisplastični sindrom, razne vrste leukemije).
 - ako imate osteoporozu. Liječnik može redovito kontrolirati gustoću kostiju.
 - ako bolujete od bilo koje druge bolesti, osobito ako mislite da imate infekciju.

U slučaju snimanja kostiju recite liječniku ili medicinskoj sestri da se liječite Biograstimom.

Za vrijeme primjene lijeka Biograstim morati ćete redovito kontrolirati krvnu sliku, da se odredi broj neutrofila i drugih bijelih krvnih stanica u Vašoj krvi. To će liječniku pokazati kako dobro lijek djeluje i trebate li ga i dalje primjenjivati.

Drugi lijekovi i Biograstim

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primjenjivati Biograstim 24 sata prije ili 24 sata nakon kemoterapije.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Biograstim nije ispitivan u trudnica. Stoga će liječnik možda odlučiti da ne primijenite ovaj lijek. Nije poznato izlučuje li se filgrastim u majčino mlijeko. Stoga će liječnik možda odlučiti da ne primjenjujete ovaj lijek ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Osjetite li umor, nemojte upravljati vozilom ni rukovati bilo kojim alatom ili strojem.

Biograstim sadrži sorbitol i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da bolujete od tzv. nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Biograstim

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaši liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je...

Količina lijeka Biograstim koju trebate ovisiti će o stanju zbog kojega Biograstim uzimate i o Vašoj tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći kada trebate prestati primjenjivati Biograstim Uobičajeno je uzimati Biograstim u više navrata.

Biograstim i kemoterapija

Uobičajena doza je 0,5 milijuna internacionalnih jedinica (engl. million international units, MIU) po kilogramu tjelesne težine svaki dan. Na primjer, ako ste teški 60 kg, Vaša je dnevna doza 30 milijuna međunarodnih jedinica [MIU]. Prvu dozu lijeka Biograstim normalno ćete primiti najmanje 24 sata

nakon kemoterapije. Liječenje obično traje oko 14 dana. No pri nekim bolestima liječenje će možda potrajati dulje, otprilike do mjesec dana.

Biograstim i presađivanje koštane srži

Uobičajena početna doza je 1 milijun internacionalnih jedinica [MIU] po kilogramu tjelesne težine na dan. Na primjer, ako ste teški 60 kg, dnevna će Vam doza biti 60 milijuna internacionalnih jedinica [MIU]. Prvu dozu lijeka Biograstim normalno ćete primiti najmanje 24 sata nakon kemoterapije, ali unutar 24 sata nakon transfuzije koštane srži. Liječnik će tražiti da svaki dan obavite krvne pretrage, da vidi kako lijek djeluje i da odredi koja je doza za Vas najbolja. Lijek će prekinuti primjenjivati kada broj bijelih stanica u krvi dosegne određenu vrijednost.

Biograstim i teška kronična neutropenija

Uobičajena početna doza je između 0,5 milijuna i 1,2 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] po kilogramu tjelesne težine na dan, u jednoj ili u podijeljenim dozama. Liječnik će potom odrediti da obavite krvne pretrage, da vidi kako lijek djeluje i da odredi koja je doza za Vas najbolja. Pri neutropeniji je nužna dugotrajnija primjena lijeka Biograstim.

Biograstim i neutropenija u bolesnika s HIV-infekcijom

Uobičajena početna doza je između 0,1 milijun i 0,4 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] po kilogramu tjelesne težine na dan. Liječnik će odrediti da u pravilnim vremenskim razmacima obavljate krvne pretrage, da vidi kako lijek djeluje. Nakon što se broj bijelih krvnih stanica normalizira, možda će dozu smanjiti, tako da lijek više nećete primati svaki dan. Liječnik će nastaviti pratiti Vašu krvnu sliku i odrediti koja je doza za Vas najbolja. Možda će za održavanje normalnog broja bijelih stanica u krvi biti nužna dugotrajnija primjena lijeka Biograstim.

Biograstim i mobilizacija matičnih stanica periferne krvi

Ako ćete primiti vlastite matične stanice, uobičajena doza je 0,5 milijuna do 1 milijun internacionalnih jedinica [MIU] po kilogramu tjelesne težine na dan. Primjena lijeka Biograstim trajati će do 2 tjedna, a u iznimnim slučajevima i dulje. Liječnik će pratiti pokazatelje u Vašoj krvi, kako bi odredio najbolje vrijeme za izdvajanje matičnih stanica.

Ako ćete svoje matične stanice darovati drugoj osobi, uobičajena doza je 1 milijun internacionalnih jedinica [MIU] po kilogramu tjelesne težine na dan. Primjena lijeka Biograstim trajati će 4 do 5 dana.

Način primjene

Lijek se daje u injekciji, ili intravenskom (i.v.) infuzijom (drip) ili supkutanom (s.c.) injekcijom (u tkivo neposredno ispod kože). Primete li lijek supkutanom injekcijom, liječnik će Vam možda predložiti da naučite kako da si sami dajete injekcije. Liječnik ili medicinska sestra će Vam dati upute kako to činiti. Bez njihovih uputa nemojte pokušavati sami sebi davati injekcije. Neke od informacija koje su Vam potrebne naći ćete na kraju ove upute, no za pravilno liječenje Vaše bolesti morate stalno surađivati s liječnikom.

Ako primijenite više lijeka Biograstim nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Biograstim nego što ste trebali, javite se što prije Vašem liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Biograstim

Nemojte primijeniti dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu injekciju.

Ako prestanete primjenjivati Biograstim

Prije nego što prestanete primjenjivati Biograstim, posavjetujte se s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Važne nuspojave

- Prijavljene su alergijske reakcije poput kožnog osipa, uzdignuća po koži koja svrbe i ozbiljnih alergijskih reakcija sa slabosti, padom krvnog tlaka, otežanim disanjem i oteknućem lica. Mislite li da imate tu vrstu reakcije, morate odmah prestati uzimati Biograstim u injekcijama i zatražiti liječničku pomoć.
- Zabilježeni su povećanje slezene i slučajevi prsnuća slezene. Neki su slučajevi prsnuća slezene imali smrtni ishod. Važno je da se odmah javite liječniku ako osjetite **bol u gornjem dijelu trbuha s lijeve strane ili u lijevom ramenu** jer to može upućivati na poteškoće sa slezenom.
- Kašalj, vrućica i otežano ili bolno disanje mogu biti znakovi ozbiljnih plućnih nuspojava poput upale pluća i akutnog respiratornog distresnog sindroma koji mogu biti smrtonosni. Ako imate vrućicu ili bilo koji od ovih simptoma, važno je da se odmah obratite svom liječniku.
- Važno je da se odmah obratite liječniku ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava ili njihovu kombinaciju:
oticanje ili podbuhlost koji mogu biti povezani s rjeđim mokrenjem, teškoće disanja, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora. Ovi simptomi se obično brzo razvijaju. Ovo mogu biti simptomi manje čestog (može zahvatiti do 1 na 100 osoba) stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitnu liječničku pomoć.
- Ako bolujete od anemije srpastih stanica, svakako to kažite liječniku prije nego što počnete uzimati Biograstim. U nekih bolesnika s anemijom srpastih stanica, koji su uzimali filgrastim, javila se kriza srpastih stanica.
- Kao vrlo čestu nuspojavu (može se javiti u više od 1 na 10 osoba), filgrastim može uzrokovati bol u kostima i mišićima. Pitajte liječnika koji lijek možete uzeti za ublažavanje te boli.

Mogu se dodatno javiti sljedeće nuspojave:

U onkoloških bolesnika

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povišene razine nekih jetrenih enzima ili krvnih enzima; visoka razina mokraćne kiseline u krvi;
- mučnina; povraćanje;
- bol u prsima.

Često (mogu se javiti do 1 na 10 osoba):

- glavobolja;
- kašalj, grlobolja;
- zatvor; gubitak apetita; proljev; mukozitis, što predstavlja bolnu upalu i ulceracije sluznice koja prekriva probavni trakt;
- ispadanje kose; osip;
- umor, opća slabost.

Manje često (mogu se javiti do 1 na 100 osoba):

- nespecificirana bol.

Rijetko (mogu se javiti do 1 na 1000 osoba):

- vaskularni poremećaji, koji mogu uzrokovati bol, crvenilo i oticanje udova.

Vrlo rijetko (mogu se javiti do 1 na 10 000 osoba)

- pojava bolnih, uzdignutih, modro obojenih žarišta po udovima te katkada i po licu i vratu praćenih vrućicom (Sweetov sindrom); upala krvnih žila, često uz kožni osip;
- pogoršanje reumatskih tegoba;
- bolno ili otežano mokrenje.

Nepoznato (na temelju dostupnih podataka učestalost se ne može odrediti)

- odbacivanje presađene koštane srži;
- prolazno niski krvni tlak;
- bol i oticanje zglobova, nalik na giht.

U zdravih davatelja matičnih stanica

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povećani broj bijelih krvnih stanica smanjeni broj trombocita u krvi, zbog čega se može povećati mogućnost pojave krvarenja ili modrica;
- glavobolja.

Često (mogu se javiti do 1 na 10 osoba):

- povišene razine nekih krvnih enzima

Manje često (mogu se javiti do 1 na 100 osoba):

- povišene razine nekih jetrenih enzima; visoka razina mokraćne kiseline u krvi;
- pogoršanje reumatskih stanja.

Nepoznato (na temelju dostupnih podataka učestalost se ne može odrediti)

- kašalj, vrućica i poteškoće s disanjem ili iskašljavanje krvi.

U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjeni broj crvenih krvnih stanica, što uzrokuje bljedilo kože, slabost ili nedostatak zraka;
- snižena razina glukoze u krvi; povišene razine nekih jetrenih enzima ili krvnih enzima; visoka razina mokraćne kiseline u krvi;
- krvarenje iz nosa.

Često (mogu se javiti do 1 na 10 osoba):

- smanjeni broj trombocita u krvi, zbog čega se može povećati mogućnost pojave krvarenja ili modrica;
- glavobolja;
- proljev;
- povećanje jetre;
- ispadanje kose; upala krvnih žila, često uz kožni osip; bol na mjestu injekcije; osip;
- gubitak kalcija iz kostiju; bol u zglobovima.

Manje često (mogu se javiti do 1 na 100 osoba):

- krv u mokraći; proteini u mokraći.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ili ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V.

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Biograstim

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj štrcaljki iza oznaka "Rok valjanosti" ili "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2° C - 8° C).

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili sadržava čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Biograstim sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Jedan ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 60 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (600 mikrograma) filgrastima.
Biograstim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju: Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml otopine.
Biograstim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju ili infuziju: jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su: Natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije.

Kako Biograstim izgleda i sadržaj pakiranja

Biograstim je otopina za injekciju ili infuziju u napunjenoj štrcaljki sa ili bez zaštite za iglu. Biograstim je bistra i bezbojna otopina. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml ili 0,8 ml otopine.

Biograstim je dostupan u pakiranju od 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki ili u višestrukom pakiranju od 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informacije za samostalnu primjenu lijeka

Ovo poglavlje sadrži informacije o tome kako možete sami sebi davati injekcije lijeka Biograstim. Važno je napomenuti da ne pokušavate davati injekcije sami sebi ako Vam liječnik ili medicinska

sestra nisu objasnili postupak. Ako niste sigurni u postupak samostalnog davanja injekcije ili imate bilo kakvih pitanja, molimo Vas da pitate liječnika ili medicinsku sestru za pomoć.

Važno je upotrijebljene štrcaljke odložiti u neprobojnom spremniku.

Kako samostalno primijeniti Biograstim?

Injekciju ćete si trebati dati u tkivo neposredno ispod kože. To je poznato kao supkutana (potkožna) injekcija. Injekcije ćete trebati primjenjivati svaki dan u isto vrijeme.

Oprema koju trebate

Da biste si dali injekciju trebati ćete sljedeće:

- napunjenu štrcaljku lijeka Biograstim;
- tupfer natopljen alkoholom ili slično.

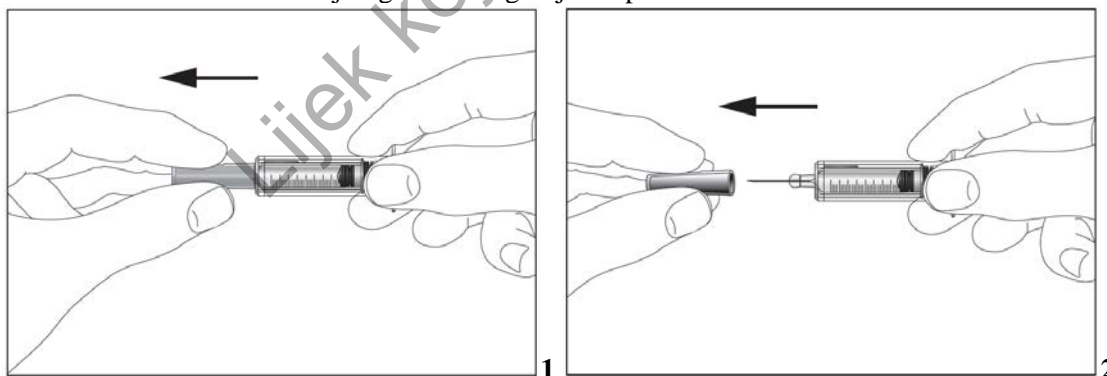
Što trebate napraviti prije nego si date potkožnu injekciju lijeka Biograstim?

1. Pokušajte samostalno primijeniti injekciju svaki dan u isto vrijeme.
2. Uzmite napunjenu štrcaljku lijeka Biograstim iz hladnjaka.
3. Provjerite datum roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne uzimajte lijek ako je istekao zadnji dan navedenog mjeseca.
4. Provjerite izgled lijeka Biograstim. Mora biti bistra i bezbojna tekućina. Ne smijete primijeniti otopinu lijeka ako sadrži čestice.
5. Za ugodniju primjenu injekcije, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi 30 minuta, odnosno dok ne poprimi sobnu temperaturu ili je držite u rukama nekoliko minuta. Ne zagrijavajte Biograstim na bilo koji drugi način (na primjer, **ne** zagrijavajte ju u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
6. **Ne uklanjajte** poklopac sa štrcaljke dok ne bude spremna za injiciranje.
7. **Temeljito operite ruke.**
8. Pronađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto i stavite sve što trebate tako da Vam je pri ruci (napunjenu štrcaljku lijeka Biograstim, tupfer natopljen alkoholom i neprobojni spremnik).

Kako pripremiti Biograstim injekciju?

Prije nego primijenite Biograstim injekciju morate učiniti sljedeće:

1. Držite štrcaljku i nježno skinite pokrov igle bez odvijanja. Povucite ravno kao što je prikazano na slikama 1 i 2. Ne dodirujte iglu niti ne gurajte klip.

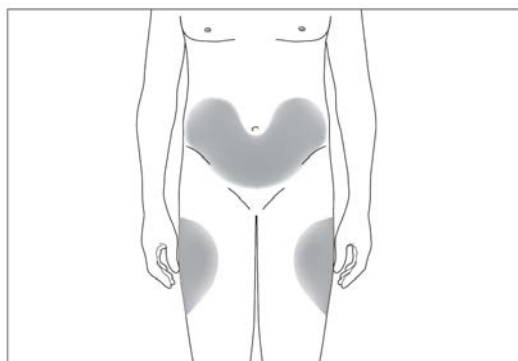


2. Možda primijetite male mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki. U slučaju da su mjehurići zraka prisutni, nježno lupkajte štrcaljku prstima sve dok mjehurići zraka ne dođu na vrh štrcaljke. Sa štrcaljkom usmjerenom prema gore, istisnite sav zrak iz štrcaljke gurajući klip prema gore.
3. Štrcaljka ima označenu skalu na trupu. Gurajte klip sve do broja na štrcaljki koji odgovara dozi lijeka Biograstim (u mililitrima, ml) koju Vam je propisao liječnik.
4. Provjerite još jedanput da budete sigurni u točnu dozu lijeka Biograstim u štrcaljki.
5. Sada možete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

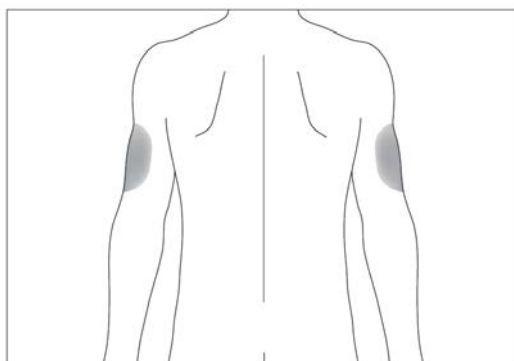
Na koje mjesto trebate primijeniti injekciju?

Najprikladnija mjesta za samostalnu primjenu injekcije su:

- gornji dio bedara; te
- trbuh, osim područja oko pupka (vidjeti sliku 3).



3



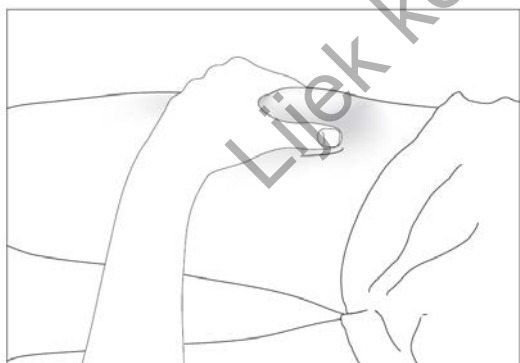
4

Ako Vam netko drugi daje injekciju, ona se može primijeniti i na stražnji dio nadlaktica (vidjeti sliku 4).

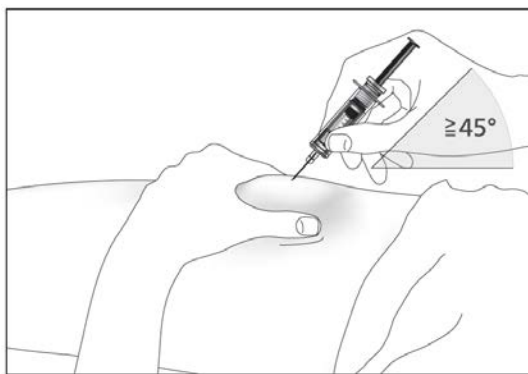
Bolje je mijenjati mjesto injiciranja svaki dan da se izbjegne osjetljivost (bol) na jednom mjestu primjene.

Kako primijeniti injekciju ?

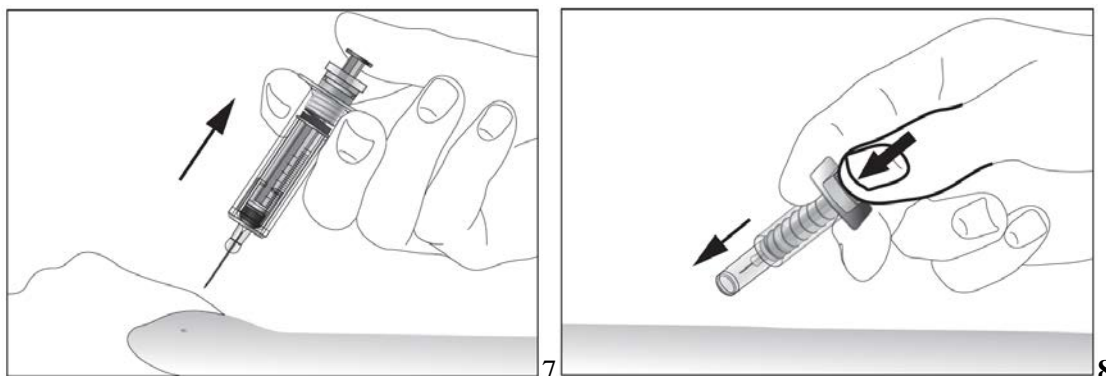
1. Dezinficirajte kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom te nakon toga uhvatite kožu između palca i kažiprsta, bez stiskanja (vidjeti sliku 5).
2. Ubodite iglu u kožu onako kako su Vam pokazali medicinska sestra ili liječnik (vidjeti sliku 6).
3. Povucite lagano klip prema van, tako da provjerite da li ste možda pogodili krvnu žilu. Ako vidite krv u štrcaljki, izvadite iglu i ponovo uvedite na drugo mjesto.
4. Injicirajte tekućinu polagano i ravnomjerno, cijelo vrijeme držeći kožu između prstiju.
5. Injicirajte isključivo dozu koju Vam je liječnik propisao
6. Nakon injiciranja tekućine, izvadite iglu zadržavajući pritisak na klip (vidjeti sliku 7). Iglu usmjerite od sebe i drugih osoba i aktivirajte zaštitu za iglu čvrstim pritiskom na klip (vidjeti sliku 8). Tada ćete čuti "klik", koji će potvrditi aktivaciju zaštite za iglu. Iгла će biti prekrivena zaštitom koja će onemogućiti da se ubodete iglom.



5



6



Zapamtite

Ako imate bilo kakvih problema, molimo Vas obratite se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Odlaganje upotrijebljenih štrcaljki

- Zaštita za iglu sprečava ozljede iglom nakon uporabe, stoga nema nekih posebnih mjera opreza prilikom zbrinjavanja. Štrcaljku zbrinite kako su Vam objasnili liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

8. Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima

Biograstim ne sadrži konzervanse. Zbog moguće mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s lijekom Biograstim namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Slučajno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe negativno na stabilnost lijeka Biograstim.

Biograstim se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijeva klorida. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s niže navedenima. Razrijeđeni filgrastim se može adsorbirati na staklo i plastični materijal, osim ako se razrijedi kako je niže navedeno.

Ukoliko je potrebno, Biograstim se može razrijediti s 5 %-tnom otopinom glukoze za infuziju (50 mg/ml). Ne preporuča se razrjeđivanje do koncentracije niže od 0,2 MIU (2 µg) po ml. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati. Primijeniti se smije samo bistra otopina bez čestica. Za bolesnike koji su liječeni filgrastimom koji je razrijeđen na koncentracije niže od 1,5 MIU (15 µg) po ml, treba se dodati ljudski serumski albumin (HSA) dok se ne postigne koncentracija od 2 mg/ml. Primjer: U konačni volumen injekcije od 20 ml s ukupnom dozom filgrastima manjom od 30 MIU (300 µg), treba dodati 0,2 ml otopine ljudskog albumina čija je koncentracija 200 mg/ml (20%). Kad se razrjeđuje s 5 %-tnom otopinom glukoze za infuziju (50 mg/ml), Biograstim je kompatibilan sa staklom i različitim vrstama plastičnih materijala uključujući PVC, poliolefin (ko-polimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Nakon razrjeđenja: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni razrijeđene otopine za infuziju tijekom 24 sata na temperaturama od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, uvjeti i vrijeme čuvanja su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.