

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nivestim 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju
Nivestim 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
Nivestim 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nivestim 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju

Jedan ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 60 milijuna jedinica [MU] (600 mikrograma [μ g]) filgrastima*.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 12 milijuna jedinica (MU) (120 mikrograma [μ g]) filgrastima u 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

Jedan ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 60 milijuna jedinica [MU] (600 mikrograma [μ g]) filgrastima*.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna jedinica (MU) (300 mikrograma [μ g]) filgrastima u 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

Jedan ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 96 milijuna jedinica [MU] (960 mikrograma [μ g]) filgrastima*.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna jedinica (MU) (480 mikrograma [μ g]) filgrastima u 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*rekombinantni metionil faktor stimulacije rasta granulocita [G-CSF] proizveden u *Escherichiji coli* (BL21) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola (E420) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija).

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Filgrastim je indiciran za skraćivanje vremena trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u bolesnika s malignom bolesti (osim kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičkih sindroma) koji se liječe standardnom citotoksičnom kemoterapijom i za skraćivanje trajanja neutropenije u bolesnika koji su na mijeloablativnoj terapiji koja prethodi presađivanju koštane srži za koje se smatra da imaju povećan rizik od razvoja produljene teške neutropenije.

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima slični su u odraslih i u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju.

Filgrastim je indiciran za mobilizaciju krvotvornih matičnih stanica periferne krvi (KMSPK-ova).

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Terapija filgrastimom se smije davati samo u suradnji s onkološkim centrom, koji ima iskustva u liječenju s G-CSF, i s hematologijom, a koji raspolažu potrebnom dijagnostičkom opremom. Postupke mobilizacije i afereze treba obavljati u suradnji s onkološko-hematološkim centrom koji ima prihvatljivo iskustvo u tom području i u kojem se na pogodan način mogu pratiti krvotvorne matične stanice.

Standardna citotoksična kemoterapija

Doziranje

Preporučena doza filgrastima je 0,5 MU (5 μg)/kg/dan. Prvu dozu filgrastima potrebno je primijeniti najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima korištene su supkutane doze od 230 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ (4,0 do 8,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$).

Dnevna primjena filgrastima treba se nastaviti sve dok ne prođe vrijeme očekivane najniže vrijednosti broja neutrofila i dok se njihov broj ne normalizira. Očekuje se da će primjena filgrastima nakon uobičajene kemoterapije za solidne tumore, limfome i leukemiju trajati do 14 dana. Njegova će primjena, nakon indukcijske i konsolidacijske kemoterapije 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, prolazni porast broja neutrofila tipično nastupa 1 do 2 dana nakon početka liječenja filgrastimom. No da bi se terapijski odgovor održao, primjena filgrastima se ne bi se trebala prekidati dok ne prođu očekivane najniže vrijednosti broja neutrofila i dok se broj neutrofila ne normalizira. Ne preporučuje se prerana obustava filgrastima, prije postizanja očekivane najniže vrijednosti broja neutrofila.

Način primjene

Filgrastim se može davati kao dnevna supkutana injekcija ili dnevna intravenska infuzija razrijeđena u 5%-tnoj otopini glukoze koja se daje tijekom 30 minuta (vidjeti dio 6.6). Supkutani put je preferiran u većini slučajeva. Postoji dokaz iz ispitivanja primjene pojedinačne doze da intravensko doziranje može skratiti trajanje učinka. Klinički značaj ovog nalaza za višestruke doze nije jasan. Odabir puta doziranja mora ovisiti o pojedinačnim kliničkim okolnostima.

U bolesnika koji primaju mijeloablativnu terapiju prije transplantacije koštane srži

Doziranje

Preporučena početna doza filgrastima je 1,0 MU (10 μg)/kg/dan. Prvu dozu filgrastima treba dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i najmanje 24 sata nakon infuzije koštane srži.

Nakon što prođe vrijeme najnižih vrijednosti broja neutrofila, dnevnu dozu filgrastima treba određivati prema odgovoru neutrofila na sljedeći način:

Broj neutrofila	Prilagodavanje doze filgrastima
$> 1,0 \times 10^9/l$ tijekom 3 uzastopna dana	Smanjiti na 0,5 MU (5 μ g)/kg/dan
Potom, ako ABN ostane $> 1,0 \times 10^9/l$ tijekom najmanje 3 uzastopna dana	Obustaviti filgrastim
Smanji li se ABN na $< 1,0 \times 10^9/l$ tijekom liječenja, dozu filgrastima treba ponovno povećati u skladu s gore navedenim koracima.	

ABN = apsolutni broj neutrofila

Način primjene

Filgrastim se može davati kao 30-minutna ili 24-satna intravenska infuzija ili neprekidnom 24-satnom supkutanom infuzijom. Filgrastim treba razrijediti u 20 ml 5%-tne otopine glukoze (vidjeti dio 6.6).

Za mobilizaciju krvotvornih matičnih stanica periferne krvi (KMSPK) u bolesnika koji primaju mijelosupresivnu ili mijeloablativnu terapiju nakon koje slijedi transplantacija autolognih matičnih stanica periferne krvi

Doziranje

Kad se daje sam, preporučena doza filgrastima za mobilizaciju KMSPK je 1,0 MU (10 μ g)/kg/dan tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Vrijeme leukafereze: obično su dovoljne jedna ili dvije leukafereze 5. i 6. dana. U drugim okolnostima, možda će trebati dodatna leukafereza. Primjenu filgrastima treba nastaviti do zadnje leukafereze.

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju KMSPK nakon mijelosupresivne kemoterapije je 0,5 MU (5 μ g)/kg/dan, od prvog dana nakon završetka kemoterapije do prolaska očekivanog najnižeg broja neutrofila i do normalizacije njihovog broja. Leukaferezu treba obavljati tijekom razdoblja u kojem apsolutni broj neutrofila (ABN) poraste od $< 0,5 \times 10^9/l$ do $> 5,0 \times 10^9/l$. U bolesnika koji nisu primili ekstenzivnu kemoterapiju, često je dovoljna jedna leukafereza. U drugim okolnostima preporučuje se dodatna leukafereza.

Način primjene

Filgrastim za mobilizaciju KMSPK-ova kada se koristi sam:

Filgrastim se može davati kao 24-satna supkutana infuzija ili supkutana injekcija. Za infuzije filgrastim treba razrijediti u 20 ml 5%-tne otopine glukoze (vidjeti dio 6.6).

Filgrastim za mobilizaciju KMSPK-ova nakon mijelosupresivne kemoterapije:

Filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

Za mobilizaciju KMSPK u zdravih davatelja prije presađivanja alogernih KMSPK

Doziranje

Za mobilizaciju KMSPK u zdravih davatelja, filgrastim treba davati u dozi od 1,0 MU (10 μ g)/kg/dan putem tijekom 4 do 5 uzastopnih dana. Leukaferezu treba početi 5. dan i nastaviti do 6. dana bude li potrebno da se prikupi 4×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Način primjene

Filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom (SCN)

Doziranje

Kongenitalna neutropenija: Preporučena početna doza je 1,2 MU (12 µg)/kg/dan u jednokratnoj ili podijeljenoj dozi.

Idiopatska ili ciklička neutropenija: Preporučena početna doza je 0,5 MU (5 µg)/kg/dan u jednokratnoj ili podijeljenoj dozi.

Prilagodba doze: Filgrastim treba davati svakodnevno supkutanom injekcijom sve dok broj neutrofila ne dosegne $1,5 \times 10^9/l$ i dok se ne bude održavao najmanje na toj 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 liječenja, početna se doza može udvostručiti ili pak prepoloviti, ovisno o odgovoru bolesnika. Potom se doza može individualno prilagođivati svakih 1 do 2 tjedna kako bi se broj neutrofila održavao između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. U bolesnika s teškim infekcijama može se razmotriti brže podizanje doze. U kliničkim je ispitivanjima kompletan odgovor postignut pri dozi od $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ u 97% ispitanika koji su odgovorili na terapiju. Dugoročna sigurnost primjene doza većih od $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ u bolesnika sa SCN-om nije ustanovljena.

Način primjene

Kongenitalna, idiopatska ili ciklička neutropenija: Filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

Bolesnici s HIV infekcijom

Doziranje

Za korekciju neutropenije:

Preporučena početna doza filgrastima je 0,1 MU (1 µg)/kg/dan i može se povisiti do najviše 0,4 MU (4 µg)/kg/dan, do postizanja normalnog broja neutrofila koji će biti moguće održavati ($\text{ABN} > 2,0 \times 10^9/l$). U kliničkim je ispitivanjima $> 90\%$ bolesnika odgovorilo na ove doze, s medijanom vremena potrebnog za korekciju neutropenije od 2 dana.

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

Za održavanje normalnog broja neutrofila:

Nakon što se korigira neutropenija, valja odrediti minimalnu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se početno prilagođavanje početne doze na 30 MU (300 µg)/dan, svaki drugi dan. Može biti potrebno daljnje prilagođavanje doze za održavanje broja neutrofila na razini $> 2,0 \times 10^9/l$, određeno na temelju apsolutnog broja bolesnikovih neutrofila. U kliničkim je ispitivanjima za održavanje ukupnog broja neutrofila na vrijednostima $> 2,0 \times 10^9/l$ bila potrebna doza od 30 MU (300 µg)/dan tijekom 1 do 7 dana na tjedan, s medijanom broja doza od 3 na tjedan. Za održavanje ABN na vrijednostima $> 2,0 \times 10^9/l$ u nekih će bolesnika možda biti nužna dugotrajna primjena lijeka.

Način primjene

Promjena u liječenju neutropenije ili održavanju normalne razine neutrofila: filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

Stariji

Ispitivanja s filgrastimom uključivala su mali broj starijih bolesnika, no posebna ispitivanja u te dobne skupine nisu provedena te nije moguće dati preporuku o specifičnom doziranju.

Oštećenje bubrega ili jetre

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili jetre pokazuju sličan farmakokinetički i farmakodinamički profil kao i u zdravih osoba. U tih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska primjena u bolesnika sa SCN-om i oboljelih od raka

65% bolesnika uključenih u program ispitivanja teške kronične neutropenije bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost liječenja bila je u te dobne skupine jasna, uključujući i većinu bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. Nije bilo razlika u profilu sigurnosti primjene u odnosu na bolesnike liječene zbog SCN-a.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima slične u odraslih i djece liječenih citotoksičnom kemoterapijom.

Preporuke o doziranju u pedijatrijskih bolesnika jednake su onima za odrasle na mijelosupresivnoj citotoksičnoj kemoterapiji.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Posebna upozorenja i mjere opreza u svim indikacijama

Preosjetljivost

U bolesnika liječenih filgrastimom zabilježeni su slučajevi preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, na početku liječenja ili kasnije tijekom liječenja. U bolesnika s klinički značajnom preosjetljivošću trajno se prekida primjena filgrastima. Ne primjenjujte filgrastim u bolesnika s preosjetljivošću na filgrastim ili pegfilgrastim u anamnezi.

Plućne nuspojave

Nakon primjene G-CSF-a zabilježene su plućne nuspojave, osobito intersticijska plućna bolest. Bolesnici s plućnim infiltratima ili pneumonijom u nedavnoj anamnezi mogu biti izloženi većem riziku. Pojava plućnih znakova, poput kašlja, vrućice i dispneje, zajedno s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća, mogu biti prvi znaci sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS). Filgrastim treba obustaviti i uvesti odgovarajuće liječenje.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis je zabilježen u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. U pravilu, događaji glomerulonefritisa povukli su se nakon smanjenja doze ili prekida terapije filgrastimom ili

pegfilgrastimom. Preporučuje se praćenje analizom urina.

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može ugrožavati život ako se ne počne liječiti na vrijeme, zabilježen je nakon primjene faktora stimulacije kolonije granulocita, a karakterizira ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija. Bolesnike koji razviju simptome sindroma povećane propusnosti kapilara treba pažljivo nadzirati i liječiti standardnom simptomatskom terapijom što može uključivati potrebu za intenzivnom skrbi (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene filgrastima u bolesnika i zdravih davatelja zabilježeni su većinom asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene. Neki slučajevi ruptur slezene imali su smrtni ishod. Stoga veličinu slezene treba pažljivo nadzirati (npr. kliničkim pregledima, ultrazvukom). Mogućnost ruptur slezene valja uzeti u obzir u davatelja i/ili bolesnika koji se potuže na bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena. Pokazalo se da se povećanje slezene usporava ili zaustavlja smanjenjem doze filgrastima u bolesnika sa SCN-om, a u 3% bolesnika bila je potrebna splenektomija.

Rast zloćudnih stanica

Faktor stimulacije rasta granulocita može poticati rast mijeloidnih stanica *in vitro*, a mogući su slični učinci na neke nemijeloidne stanice *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili kronična mijeloidna leukemija

Sigurnost i djelotvornost filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom ili s kroničnom mijeloidnom leukemijom nisu ustanovljene. Filgrastim nije indiciran za primjenu u tim stanjima. Osobito je nužan oprez pri dijagnostičkom razlučivanju blastične transformacije kronične mijeloidne leukemije od akutne mijeloidne leukemije.

Akutna mijeloidna leukemija

Budući da su podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa sekundarnom AML ograničeni, filgrastim treba davati oprezno. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML u dobi od <55 godina s povoljnim citogenetskim nalazom (t(8;21), t(15;17), i inv(16)) nisu ustanovljene.

Trombocitopenija

Trombocitopenija je prijavljena u bolesnika koji su primali filgrastim. Treba pažljivo nadzirati broj trombocita, osobito tijekom prvih tjedana primjene filgrastima. U bolesnika sa SCN-om koji razviju trombocitopeniju (broj trombocita < $100 \times 10^9/l$) valja razmotriti mogućnost privremenog prekida primjene ili smanjenja doze filgrastima.

Leukocitoza

Broj bijelih krvnih stanica od $100 \times 10^9/l$ ili veći uočen je u manje od 5% bolesnika oboljelih od raka koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MU/kg/dan ($3 \mu g/kg/dan$). Nisu bili prijavljeni neželjeni učinci koji bi se mogli izravno pripisati leukocitozi tog stupnja. No, sa stajališta mogućih rizika povezanih s teškom leukocitozom, pri liječenju filgrastimom valja redovito, u određenim vremenskim razmacima, provjeravati broj leukocita. Ako je broj leukocita nakon očekivanih najnižih vrijednosti veći od $50 \times 10^9/l$, filgrastim treba odmah obustaviti. Kada se daje radi mobilizacije krvotvornih matičnih stanica periferne krvi, filgrastim treba obustaviti ili njegovu dozu smanjiti ako broj leukocita dosegne vrijednost $>70 \times 10^9/l$.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost imunogenosti. Stopa stvaranja protutijela protiv filgrastima uglavnom je niska. Vezujuća protutijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, ali do sada nisu bila povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a (vidjeti dio 4.8).

Posebna upozorenja i mjere opreza povezane s komorbiditetima

Posebne mjere opreza kod nasljednog obilježja srpastih stanica i bolesti srpastih stanica

Pri primjeni filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili bolešću srpastih stanica zabilježene su krize srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnici moraju biti oprezni kada propisuju filgrastim bolesnicima s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili bolešću srpastih stanica.

Osteoporoza

U bolesnika s osteoporozom kao podležecom bolešću kostiju, koji primaju filgrastim dulje od 6 mjeseci, može biti indicirano praćenje gustoće kosti.

Posebne mjere opreza u bolesnika oboljelih od raka

Filgrastim se ne smije davati kako bi se povećala doza citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režima doziranja.

Rizici povezani s povišenim dozama kemoterapije

Nužan je poseban oprez pri liječenju bolesnika visokim dozama kemoterapeutika jer nije dokazano da se time postiže povoljniji ishod, a povišenje doze može dovesti do povećanja toksičnosti, uključujući učinke na srce, pluća, živčani sustav i kožu (molimo vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za određeni kemoterapeutik koji se koristi).

Učinak kemoterapije na eritrocite i trombocite

Liječenje samim filgrastimom ne sprječava pojavu trombocitopenije i anemije uzrokovane mijelosupresivnom kemoterapijom. Zbog mogućnosti da se primijene više doze kemoterapije (npr. pune doze prema propisanoj shemi), bolesnik može biti izložen većem riziku od trombocitopenije i anemije. Preporučuju se redovite kontrole trombocita i hematokrita. Nužan je poseban oprez pri primjeni jednog ili kombinacije kemoterapeutika za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Pokazalo se da krvotvorne matične stanice periferne krvi, mobilizirane filgrastimom, smanjuju dubinu i skraćuju trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresivne ili mijeloablativne kemoterapije.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika oboljelih od raka dojke i pluća

U postmarketinškom opservacijskom ispitivanju, mijelodisplastični sindrom (engl. *myelodysplastic syndrome*, MDS) i akutna mijeloična leukemija (engl. *acute myeloid leukaemia*, AML) povezani su s primjenom pegfilgrastima, drugog G-CSF lijeka, zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom u bolesnika oboljelih od raka dojke i pluća. Nije uočena slična povezanost između filgrastima i

MDS-a/AML-a. Bez obzira na to, bolesnike oboljele od raka dojke i bolesnike oboljele od raka pluća treba pratiti zbog znakova i simptoma MDS-a/AML-a.

Ostale posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem krvotvornih matičnih stanica nisu ispitivani. Filgrastim djeluje prvenstveno na preteče neutrofila, povećavajući tako broj neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem preteča neutrofila, odgovor u smislu povećanja broja neutrofila može biti slabiji (npr. u liječenih opsežnom radioterapijom ili kemoterapijom te onih s tumorskom infiltracijom koštane srži).

Krvožilni poremećaji, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine prijavljeni su povremeno u bolesnika koji se podvrgavaju visokoj dozi kemoterapije nakon čega slijedi transplantacija.

Postoje izvještaji o bolesti presatka protiv primatelja GvHD (engl. *graft versus host disease*) kao i smrtni ishodi u bolesnika koji su nakon alogene transplantacije koštane srži dobivali G-CSF (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pojačana krvotvorna aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorom rasta povezana je s prolaznim abnormalnim skenovima kosti. To se mora uzeti u obzir prilikom tumačenja rezultata tih pretraga.

Posebne mjere opreza u bolesnika u kojih se mobiliziraju KMSPK-ovi

Mobilizacija

Ne postoji prospektivna, randomizirana usporedba dviju preporučenih metoda mobilizacije (filgrastim sam ili u kombinaciji s mijelosupresivnom kemoterapijom) u iste populacije bolesnika. Stupanj različitosti između pojedinih bolesnika i laboratorijskih metoda brojanja CD34⁺ stanica pokazuje da je izravna usporedba između metoda teška. Stoga je teško i preporučiti optimalnu metodu. Pri izboru metode mobilizacije valja uzeti u obzir ciljeve liječenja u određenog bolesnika.

Prethodna izloženost citotoksičnim lijekovima

U bolesnika koji su prethodno bili podvrgnuti opsežnoj mijelosupresivnoj terapiji mobilizacija KMSPK možda neće biti dovoljna za postizanje minimalnog prinosa ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg) ili da se u jednakom stupnju ubrza oporavak broja trombocita.

Neki citotoksični lijekovi osobito su toksični za krvotvorne matične stanice i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Lijekovi poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatine, ako se daju tijekom duljeg vremenskog razdoblja prije pokušaja mobilizacije, mogu smanjiti prinos matičnih stanica. No pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatine ili BCNU zajedno s filgrastimom učinkovita u mobilizaciji matičnih stanica. Kad se planira presađivanje KMSPK, preporučuje se planirati postupak mobilizacije matičnih stanica rano u tijeku liječenja bolesnika. U tih bolesnika osobitu pozornost valja posvetiti broju mobiliziranih matičnih stanica prije primjene visokodozne kemoterapije. Ako prinos nije zadovoljavajući prema gore navedenim mjerilima, valja razmotriti alternativne oblike liječenja za koje nije nužna potpora matičnim stanicama.

Procjena prinosa krvotvornih matičnih stanica

Pri određivanju broja krvotvornih matičnih stanica prikupljenih u bolesnika koji prima filgrastim, posebnu pozornost valja posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati analize broja CD34⁺ stanica pomoću protočne citometrije se razlikuju ovisno o preciznosti korištene metodologije te stoga preporuke o broju stanica zasnovane na brojenju u drugim laboratorijima valja tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa broja CD34⁺ stanica primijenjenih reinfuzijom i brzine oporavka broja trombocita nakon visokodozne kemoterapije pokazuje da je taj odnos složen, ali neprekidan.

Preporuka o minimalnim prinosima od $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg temelji se na dosad objavljenim iskustvima u postizanju primjerene hematološke rekonstitucije. Čini se da su prinosi veći od ovog povezani s bržim oporavkom, a oni manji od ovog povezani sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih davatelja u kojih se mobiliziraju KMSPK

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

Mobilizaciju KMSPK valja razmatrati samo u davatelja koji zadovoljavaju uobičajene kliničke i laboratorijske kriterije prikladnosti za donaciju matičnih stanica. Osobitu pozornost valja posvetiti hematološkim vrijednostima i infektivnim bolestima.

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

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

Ako je potrebno provesti više od jedne leukaferaze, posebnu pozornost treba obratiti davateljima s trombocitima $<100 \times 10^9/l$ prije leukaferaze; aferezu općenito ne treba provoditi 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.

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

Posebne mjere opreza u primatelja alogernih KMSPK-ova mobiliziranih filgrastimom

Postojeći podaci pokazuju da imunološke interakcije između presađenih alogernih KMSPK i primatelja mogu biti povezane s većim rizikom od akutne i kronične bolesti GvHD u usporedbi s presađivanjem koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika sa SCN

Filgrastim se ne smije davati bolesnicima s teškom kongenitalnom neutropenijom u kojih se razvila leukemija ili u kojih postoji dokaz razvoja leukemije.

Broj krvnih stanica

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

Pretvorba u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Pri dijagnosticiranju SCN-ova nužan je poseban oprez kako bi ih se razlikovalo od drugih hematopoetskih poremećaja poput 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 sa SCN-om koji su primali filgrastim, zabilježena je niska učestalost (oko 3%) mijelodisplastičnog sindroma (MDS) ili leukemije. 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, uključujući monosomiju 7. Za sada nije jasno može li dugotrajna primjena u bolesnika sa SCN-om stvoriti predispoziciju za citogenetske poremećaje, 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.

U malog broja bolesnika javila se proteinurija, a hematurija je bila česta. Te događaje treba nadzirati redovitim pretragama urina.

Sigurnost i djelotvornost primjene u novorođenčadi i bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ustanovljene.

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 na početnu dozu filgrastima znatnim povećanjem broja neutrofila. Preporučuje se određivati ABN svakodnevno tijekom prva 2-3 dana primjene filgrastima. Potom ga treba nastaviti određivati najmanje dvaput tjedno tijekom prva dva tjedna, a nakon toga jedanput tjedno ili jedanput svaka dva tjedna tijekom primjene doze održavanja. Pri intermitentnoj primjeni 30 MU (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 mijelosupresivnih lijekova

Primjena samog filgrastima ne sprječava pojavu trombocitopenije i anemije uzrokovane mijelosupresivnim lijekovima. Zbog mogućnosti da se pri primjeni filgrastima primijene više doze i veći broj lijekova, 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 bolestima poput limfoma. U bolesnika s poznatom infiltracijom uzročnicima infekcije ili zloćudnom bolešću valja, povrh primjene filgrastima za korekciju leukopenije, razmotriti i primjenu prikladnog lijeka za liječenje stanja u podlozi. Učinci filgrastima na neutropeniju čiji je uzrok infiltracija koštane srži infektom ili zloćudnom bolešću nisu ispitani.

Svi bolesnici

Nivestim sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek, osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti

opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji, osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,6 mg/ml ili 0,96 mg/ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima primijenjenog istog dana kada i mijelosupresivna citotoksična kemoterapija nisu definitivno potvrđene. S obzirom na osjetljivost mijeloičnih stanica koje se brzo umnažaju na mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju, primjena filgrastima ne preporučuje se 24 sata prije ni 24 sata poslije kemoterapije. Preliminarni podaci u malog broja bolesnika koji su istodobno primali filgrastim i 5-fluorouracil upućuju na to da se neutropenija može pogoršati.

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

Budući da litij pospešuje otpuštanje neutrofila, mogao bi pojačati učinak filgrastima. Premda ova interakcija nije formalno ispitana, nema dokaza da je štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni filgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Uočena je povećana incidencija gubitka embrija u kunića pri izloženosti višestruko većoj od kliničke izloženosti te u prisutnosti toksičnosti u majke (vidjeti dio 5.3). U literaturi ima izvješća o prolasku filgrastima kroz posteljicu u trudnica.

Ne preporučuje se koristiti filgrastim tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se filgrastim/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja filgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Filgrastim nije utjecao na reproduktivnu sposobnost ili plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nivestim može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene filgrastima može se pojaviti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu pojaviti tijekom liječenja filgrastimom uključuju: anafilaktičku reakciju, ozbiljne štetne plućne događaje (uključujući intersticijsku pneumoniju i sindrom akutnog

respiratornog distresa), sindrom povećane propusnosti kapilara, tešku splenomegaliju/rupturu slezene, pretvorbu u mijelodisplastični sindrom ili leukemiju u bolesnika sa SCN-om, bolest presatka protiv primatelja (GvHD) u bolesnika podvrgnutih alogenoj transplantaciji koštane srži ili transplantaciji krvotvornih matičnih stanica periferne krvi te krizu srpastih stanica u bolesnika s bolešću srpastih stanica.

Najčešće zabilježene nuspojave su pireksija, mišićno-koštana bol (koja uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u ekstremitetima, bol u mišićima i kostima, bol u mišićima i kostima prsnog koša, bol u vratu), anemija, povraćanje i mučnina. Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika oboljelih od raka mišićno-koštana bol bila je blaga ili umjerena u 10% bolesnika i teška u 3% bolesnika.

b. Tablični sažetak nuspojava

Podaci u tablici u nastavku opisuju nuspojave prijavljene iz kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Unutar svake skupine učestalosti neželjeni učinci prikazani su prema opadajućoj ozbiljnosti.

MedDRA sustav klasifikacije organa	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Infekcije i infestacije		Sepsa Bronhitis Infekcija gornjeg dijela dišnog sustava Infekcija mokraćnog sustava		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopen ija Anemija ^c	Splenomegalija ^a Snižene vrijednosti hemoglobina ^c	Leukocitoza ^a	Ruptura slezene ^a Anemija srpastih stanica s krizom
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost Preosjetljivost na lijek ^a Bolest presatka protiv primatelja ^b	Anafilaktička rea kcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen apetit ^c Povišena laktat dehidrogenaza u krvi	Hiperuricemija Povišena razina mokraćne kiseline u krvi	Snižena glukoza u krvi Pseudogih ^a (piro fosfatna hondrokalcinoza) Poremećaji volu mena tekućine
Psihijatrijski poremećaji		Nesаница		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ^a	Omaglica Hipoestezija Parestezija		
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija Hipotenzija	Venookluzivna bo lest ^d	Sindrom povećane propusnosti kapilara ^a Aortitis

MedDRA sustav klasifikacije organa	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		Hemoptiza Dispneja Kašalj ^a Orofaringealna bol ^{a,e} Epistaksa	Sindrom akutnog respiratornog distresa ^a Zatajenje disanja ^a Plućni edem ^a Plućno krvarenje Intersticijska bolest pluća ^a Infiltracija pluća ^a Hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	Proljevanje ^{a,c} Povraćanje ^{a,c} Mučnina ^a	Bol u ustima Konstipacija ^e		
Poremećaji jetre i žuči		Hepatomegalija Povišena alkalna fosfataza u krvi	Povišena aspartat aminotransferaza Povišena gama glutamiltransferaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija ^a	Osip ^a Eritem	Makulopapularni osip	Kutani vaskulitis ^a Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatitoza)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićno-koštana bol ^c	Mišićni spazmi	Osteoporoza	Smanjena gustoća kostiju Egzacerbacija reumatoidnog artritisa
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija Hematurija	Proteinurija	Glomerulonefritis Odstupanja u rezultatima pretraga mokraće
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor ^a Upala sluznice ^a Pireksija	Bol u prsnoj koži ^a Bol ^a Astenija ^a Malaksalost ^e Periferni edem ^e	Reakcija na mjestu injekcije	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		Reakcija na transfuziju ^e		

^a Vidjeti dio c („Opis odabranih nuspojava“).

^b Postojala su izvješća o GvHD i smrtnim slučajevima u bolesnika nakon alogene transplantacije koštane srži (vidjeti dio c).

^c Uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgijsku, mialgijsku, bol u ekstremitetima, bol u mišićima i kostima, bol u mišićima i kostima prsiju, bol u vratu.

^d Slučajevi su uočeni u postmarketinškom okruženju u bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji koštane srži ili mobilizaciji KMSPK.

^e Štetni događaji veće incidencije u bolesnika liječenih filgrastimom nego u onih koji su primali placebo, te povezane s posljedicama podležće zloćudne bolesti ili citotoksične kemoterapije.

c. Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju, na početku liječenja ili kasnije tijekom liječenja prijavljene su u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet. Sveukupno, takvi su slučajevi bili češći nakon i.v. primjene. U nekim slučajevima simptomi su se ponavljali pri ponovnom uvođenju lijeka, što je upućivalo na uzročnu posljedičnu povezanost. Filgrastim se mora trajno obustaviti u bolesnika koji razviju ozbiljnu alergijsku reakciju.

Plućni štetni događaji

U kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet, u nekim su slučajevima prijavljene plućne nuspojave, uključujući intersticijsku bolest pluća, plućni edem i plućne infiltracije s posljedičnim zatajenjem disanja ili sindromom akutnog respiratornog distresa (ARDS), koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene filgrastima zabilježeni su slučajevi splenomegalije i rupture slezene. Neki slučajevi ruptur slezene imali su smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Prijavljeni su slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu faktora stimulacije granulocitnih kolonija. 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).

Kutani vaskulitis

Kutani vaskulitis zabilježen je u bolesnika liječenih filgrastimom. Mehanizam pojave vaskulitisa u bolesnika koji su primali filgrastim nije poznat. Kod dugoročne primjene kutani vaskulitis zabilježen je u 2% bolesnika sa SCN-om.

Leukocitoza

Leukocitoza (broj bijelih krvnih stanica $> 50 \times 10^9/l$) uočena je u 41% zdravih davatelja, a prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) u 35% davatelja nakon primjene filgrastima i leukafereze (vidjeti dio 4.4).

Sweetov sindrom

Slučajevi Sweetovog sindroma (akutne febrilne neutrofilne dermatoze) prijavljeni su u bolesnika liječenih filgrastimom.

Pseudogiht (pirofosfatna hondrokalcinoza)

U bolesnika s rakom liječenih filgrastimom prijavljen je pseudogiht (pirofosfatna hondrokalcinoza).

Bolest presatka protiv primatelja (GvHD)

U bolesnika koji su primali G-CSF nakon alogene transplantacije koštane srži zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

d. Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pedijatrijskih bolesnika ukazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima slične u odraslih i djece koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, što upućuje na to da razlike u farmakokinetici filgrastima nisu povezane sa dobi. Jedini dosljedno prijavljeni štetni događaj bila je mišićno-koštana bol, što se ne razlikuje od iskustva u odrasle populacije.

Podaci nisu dostatni za dodatnu procjenu primjene filgrastima u pedijatrijskih ispitanika.

e. Druge posebne populacije

Primjena u starijih bolesnika

Ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti nisu zabilježene u ispitanika starijih od 65 godina u usporedbi s mladim odraslim ispitanicima (> 18 godina starosti) koji su primali citotoksičnu kemoterapiju, a kliničko iskustvo nije utvrdilo razlike u odgovorima između starijih i mlađih odraslih bolesnika. Za druge odobrene indikacije filgrastima podaci nisu dostatni za procjenu primjene filgrastima u starijih ispitanika.

Pedijatrijski bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Slučajevi smanjene gustoće kostiju i osteoporoze zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji primaju kronično liječenje filgrastimom.

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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nisu utvrđeni učinci predoziranja filgrastimom.

Prekid terapije filgrastimom obično dovodi do 50%-tnog smanjenja broja cirkulirajućih neutrofila u roku od 1 do 2 dana, koji se normalizira nakon 1 do 7 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulansi, čimbenici poticanja rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Nivestim je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira stvaranje i otpuštanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Nivestim koji sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim) uzrokuje izrazit porast broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata, kao i manji porast broja monocita. U nekih SCN bolesnika filgrastim može inducirati i neznatan porast broja eozinofila i bazofila u cirkulaciji u odnosu na početne vrijednosti. Neki od tih bolesnika mogu imati eozinofiliju ili bazofiliju i prije početka primjene lijeka. Porast broja neutrofila ovisan je o dozi u rasponu preporučenih doza. Neutrofilni proizvedeni kao odgovor na filgrastim pokazuju normalnu ili pojačanu funkciju, što je dokazano testovima za procjenu

kemotaksije i fagocitnih funkcija. Nakon prestanka primjene filgrastima, broj neutrofila u perifernoj krvi smanji se za 50% u roku od 1 do 2 dana, a na normalne vrijednosti vrati se u roku od 1 do 7 dana.

Primjenom filgrastima u bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju značajno se smanjuje pojavnost, intenzitet i trajanje neutropenije i febrilne neutropenije. Primjenom filgrastima značajno se skraćuju trajanja febrilne neutropenije, vrijeme primjene antibiotika i trajanje hospitalizacije nakon induksijske kemoterapije zbog akutne mijeloične leukemije ili mijeloablativne terapije prije presađivanja koštane srži. Incidencija vrućice i dokumentiranih infekcija nije se smanjila niti u jednom od tih slučajeva. Trajanje vrućice nije se skratilo u bolesnika koji su primali mijeloablativnu terapiju prije presađivanja koštane srži.

Primjenom filgrastima, samog ili nakon kemoterapije, mobiliziraju se hematopoetske krvotvorne matične stanice iz periferne krvi. Autologne KMSPK mogu se izdvojiti i ponovno dati infuzijom nakon visokodozne citotoksične terapije, bilo umjesto presađivanja koštane srži, bilo zajedno s njim. Infuzijom KMSPK ubrzava se hematopoetski oporavak, skraćuje se trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i smanjuje potreba za transfuzijama trombocita.

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

Jedno retrospektivno europsko ispitivanje koje je procjenjivalo primjenu G-CSF-a nakon presađivanja alogenih stanica koštane srži u bolesnika s akutnom leukemijom ukazalo je na povećan rizik GvHD, smrtnost povezanu s liječenjem te smrtnost nakon primjene G-CSF. U drugom retrospektivnom međunarodnom ispitivanju u bolesnika s akutnom ili kroničnom mijeloičnom leukemijom nije primijećen nikakav učinak na rizik razvoja GvHD, smrtnosti povezane s liječenjem (TRM) te smrtnosti općenito. Metaanaliza ispitivanja alogenih presađivanja, koja je obuhvatila rezultate 9 prospektivnih randomiziranih ispitivanja, 8 retrospektivnih ispitivanja i jednu studiju istraživanja parova, nije otkrila nikakav učinak na razvoj akutnog GvHD, kroničnog GvHD ili rane smrtnosti povezane s liječenjem.

Relativni rizik (95% CI) za GvHD i TRM nakon liječenja s G-CSF-om nakon presađivanja koštane srži					
Publikacija	Razdoblje ispitivanja	N	Stupanj akutnog GvHD- a II - IV	kronični GvHD	TRM
Metaanaliza (2003.)	1986. – 2001. ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europsko retrospektivno ispitivanje (2004.)	1992. – 2002. ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Međunarodno retrospektivno ispitivanje (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 obuhvaća ispitivanja koja su uključivala presađivanje koštane srži u tom periodu; u nekim ispitivanjima je korišten GM-CSF.

^b Analiza uključuje bolesnike kojima je presađena koštana srž u tom periodu.

Primjena filgrastima za mobilizaciju KMSPK-a u zdravih davatelja prije alogene transplantacije KMSPK-ova.

U zdravih davatelja doza od 10 µg/kg/dan, primijenjena supkutano tijekom 4 do 5 uzastopnih dana omogućava prikupljanje 4×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja u većine davatelja nakon dvije leukafereze.

Primjena filgrastima u bolesnika, djece ili odraslih s SCN-om (teškom kongenitalnom, cikličkom i idiopatskom neutropenijom) inducira se održivi porast ukupnog broja neutrofila u perifernoj krvi i smanjuje pojavnost infekcija i s njima povezanih događaja.

Primjena filgrastima u bolesnika s HIV infekcijom održava normalni broj neutrofila i omogućuje predviđeno doziranje antivirusnih i/ili drugih mijelosupresijskih lijekova. Nema dokaza da se u bolesnika s HIV infekcijom koji primaju filgrastim pojačava replikacija virusa HIV-a.

Kao i drugi hematopoetski čimbenici rasta, G-CSF stimulira ljudske endotelne stanice *in vitro*.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Randomizirano, otvoreno, dvosmjerno ukriženo ispitivanje jedne doze kontrolirano komparatorom koje je uključivalo 46 zdravih ispitanika pokazalo je da Nivestim ima usporedivi farmakokinetički profil s profilom referentnog lijeka nakon supkutane i intravenske primjene. Drugo randomizirano, dvostruko slijepo, dvosmjerno ukriženo ispitivanje višestrukih doza kontrolirano komparatorom koje je uključivalo 50 zdravih ispitanika pokazalo je da Nivestim ima farmakokinetički profil usporediv s profilom referentnog lijeka nakon supkutane primjene.

Pokazalo se da klirens filgrastima slijedi farmakokinetiku prvog reda i nakon supkutane i nakon intravenske primjene. Poluvrijeme eliminacije filgrastima iz seruma je približno 3,5 sata, uz stopu klirensa od otprilike 0,6 ml/min/kg. Nema dokaza da kontinuirana infuzija filgrastima tijekom razdoblja do 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali od presađivanja autologne koštane srži dovodi do nakupljanja lijeka te ima usporedivo poluvrijeme eliminacije. Postoji pozitivna linearna veza između doze i serumske koncentracije filgrastima, bez obzira primjenjuje li se intravenski ili supkutano. Nakon supkutane primjene preporučenih doza, koncentracije u serumu održavale su se iznad 10 ng/ml tijekom 8 do 16 sati. Volumen distribucije u krvi iznosi otprilike 150 ml/kg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Filgrastim je proučavan u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza koja su trajale do godinu dana i koja su pokazala promjene koje se mogu pripisati očekivanim farmakološkim djelovanjima uključujući povećanje broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju koštane srži, ekstramedularnu granulopoezu i povećanje slezene. Navedene promjene su nestale nakon prekida liječenja.

Proučavani su učinci filgrastima na prenatalni razvoj u štakora i kunića. Intravenska (80 µg/kg/dan) primjena filgrastima u kunića tijekom razdoblja organogeneze bila je toksična za majku i zabilježen je povećan broj spontanih pobačaja, gubitaka nakon implantacije te smanjena srednja veličina legla i težina fetusa.

Na temelju prijavljenih podataka za drugi filgrastim koji je sličan izvornom, uočeni su slični rezultati uz povećanu malformaciju fetusa pri dozi od 100 µg/kg/dan, toksičnu dozu za majku koja je odgovarala sistemskoj izloženosti od oko 50 – 90 puta izloženosti zabilježene u bolesnika liječenih s kliničkom dozom od 5 µg/kg/dan. U ovom ispitivanju doza od 10 µg/kg/dan bila je razina pri kojoj nisu uočeni štetni učinci za embrio-fetalnu toksičnost, što odgovara sistemskoj izloženosti od oko 3 – 5 puta izloženosti uočene u bolesnika liječenih s kliničkim dozama.

U skotnih štakora nije uočena toksičnost za majku ili fetalna toksičnost u dozama do 575 µg/kg/dan. Potomstvo štakora kojima je primjenjivan filgrastim u perinatalnoj fazi i tijekom razdoblja laktacije, pokazuje kašnjenje u vanjskoj diferencijaciji i retardaciju rasta (≥ 20 µg/kg/dan) te nešto nižu stopu preživljenja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim nema uočenog učinka na plodnost mužjaka ili ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena
natrijev hidroksid
sorbitol (E 420)
polisorbat 80
voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Nivestim se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijevog klorida.

Razrijeđeni filgrastim se može adsorbirati na staklene i plastične materijale ako nije razrijeđen u 5%-tnoj otopini glukoze (vidjeti dio 6.6).

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

6.3 Rok valjanosti

Napunjena štrcaljka:

30 mjeseci.

Nakon razrjeđivanja

Nakon razrjeđivanja lijeka dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju tijekom 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Slučajno izlaganje temperaturama zamrzavanja u trajanju do 24 sata ne utječe na stabilnost Nivestima. Zamrznuta napunjena štrcaljka može se otopiti i zatim ponovno pohraniti u hladnjaku za buduću primjenu. Ako je Nivestim bio zamrznut dulje od 24 sata ili više od jedanput, NE smije se koristiti.

Unutar roka valjanosti i u svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi lijek iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne iznad 25°C) jednokratno u trajanju do 15 dana. Na kraju tog razdoblja, lijek se ne smije vratiti u hladnjak, nego se mora zbrinuti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Nivestim 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I) s iglom za injekciju (nehrđajući čelik) i štitnikom za iglu, koja sadrži 0,2 ml otopine za injekciju/infuziju.

Nivestim 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju, Nivestim 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I) s iglom za injekciju (nehrđajući čelik) i štitnikom za iglu, koja sadrži 0,5 ml otopine za injekciju/infuziju.

Na svaku napunjenu štrcaljku pričvršćena je igla zaštićena poklopcem za iglu koji sadrži epoksipren, derivat lateksa prirodne gume koji može doći u kontakt s iglom.

Veličine pakiranja: 1, 5, 8 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Po potrebi, Nivestim se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze.

Ne preporučuje se razrjeđivanje lijeka do koncentracije niže od 0,2 MU (2 µg) po ml.

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

Za bolesnike koji primaju filgrastim razrijeđen do koncentracija nižih od 1,5 MU (15 µg) po ml, otopini treba dodati ljudski serumski albumin do konačne koncentracije od 2 mg/ml.

Primjer: u konačni volumen injiciranja od 20 ml, koji sadrži ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg), treba dodati 0,2 ml 20%-tne otopine ljudskog albumina (Ph. Eur.).

Nivestim ne sadrži konzervans. Imajući u vidu mogući rizik od mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke Nivestima namijenjene su isključivo za jednokratnu uporabu.

Kada se razrjeđuje u 5%-tnoj otopini glukoze, filgrastim je kompatibilan sa staklom i različitim vrstama plastike, uključujući PVC, poliolefin (ko-polimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002
EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008
EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/010

EU/1/10/631/011
EU/1/10/631/012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. lipnja 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. svibanj 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Hrvatska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Hrvatska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima 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 zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nivestim 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 12 milijuna jedinica (MU) (120 µg) filgrastima u 0,2 ml otopine (0,6 mg/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, ledena, natrijev hidroksid, polisorbitat 80, sorbitol (E420) i voda za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju
1 napunjena štrcaljka s 0,2 ml
5 napunjenih štrcaljki s 0,2 ml
8 napunjenih štrcaljki s 0,2 ml
10 napunjenih štrcaljki s 0,2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu
Za intravensku ili supkutanu primjenu.

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

Štitnik za iglu je pričvršćen na napunjenu štrcaljku kako bi se spriječile ozljede ubodom igle. Vidjeti uputu o lijeku za upute o rukovanju sa štitnikom za iglu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon razrjeđivanja primijeniti u roku od 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002
EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/010

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Nivestim 12 MU/0,2 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Nivestim 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim
s.c./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nivestim 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna jedinica (MU) (300 µg) filgrastima u 0,5 ml otopine (0,6 mg/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, ledena, natrijev hidroksid, polisorbitat 80, sorbitol (E420) i voda za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju.
1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml
5 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml
8 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml
10 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.
Za intravensku ili supkutanu primjenu.

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

Štitnik za iglu je pričvršćen na napunjenu štrcaljku kako bi se spriječile ozljede ubodom igle. Vidjeti uputu o lijeku za upute o rukovanju sa štitnikom za iglu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon razrjeđivanja primijeniti u roku od 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/011

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nivestim 30 MU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Nivestim 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim
s.c./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nivestim 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna jedinica (MU) (480 µg) filgrastima u 0,5 ml otopine (0,96 mg/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, ledena, natrijev hidroksid, polisorbitat 80, sorbitol (E420) i voda za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju.
1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml
5 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml
8 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml
10 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.
Za intravensku ili supkutanu primjenu.

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

Štitnik za iglu je pričvršćen na napunjenu štrcaljku kako bi se spriječile ozljede ubodom igle. Vidjeti uputu o lijeku za upute o rukovanju sa štitnikom za iglu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon razrjeđivanja primijeniti u roku od 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C). Nemojte zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008
EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/012

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Nivestim 48 MU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE

Nivestim 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim
s.c./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nivestim 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju

Nivestim 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

Nivestim 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- 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 Nivestim i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Nivestim
3. Kako primjenjivati Nivestim
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nivestim
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nivestim i za što se koristi

Nivestim je faktor rasta bijelih krvnih stanica (faktor stimulacije kolonije granulocita) i pripada skupini lijekova zvanih citokini. Faktori rasta su proteini koji se prirodno stvaraju u tijelu ali se mogu proizvesti i primjenom biotehnologije za uporabu kao lijek. Nivestim djeluje poticanjem koštane srži na stvaranje većeg broja krvnih stanica.

Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) može se javiti iz nekoliko razloga i čini Vaše tijelo manje sposobnim za borbu protiv infekcije. Nivestim stimulira koštanu srž da brže proizvodi nove bijele stanice.

Nivestim se može koristiti:

- Za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon liječenja kemoterapijom, kako bi se pomoglo spriječiti infekcije;
- Za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon transplantacije koštane srži, kako bi se pomoglo spriječiti infekcije;
- Prije visokih doza kemoterapije, kako bi se potaknulo koštanu srž da proizvodi više matičnih stanica koje se mogu prikupiti i potom vratiti ih Vama natrag nakon liječenja. Stanice se mogu prikupiti od Vas ili od davatelja. Matične stanice potom se vraćaju u koštanu srž i proizvode krvne stanice;
- Za povećanje broja bijelih krvnih stanica ako patite od teške kronične neutropenije, kako bi se pomoglo u borbi protiv infekcija;
- U bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom, što će pomoći smanjiti rizik od infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Nivestim

Nemojte primjenjivati Nivestim

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Nivestim.

Recite svom liječniku prije početka liječenja **ako imate**:

- anemiju srpastih stanica jer Nivestim može uzrokovati krizu srpastih stanica.
- osteoporozi (bolest kostiju).

Odmah recite svom liječniku tijekom liječenja Nivestimom ako:

- imate iznenadne znakove alergije poput osipa, svrbeža ili koprivnjače na koži, oticanja lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili poteškoće u disanju jer to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (preosjetljivost).
- opazite podbuhlost lica ili otečenost gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili uočite da manje mokrite nego uobičajeno (glomerulonefritis).
- dobijete bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijevog rebra ili u vršku lijevog ramena (to mogu biti simptomi uvećane slezene (splenomegalija) ili moguće rupture slezene).
- uočite neobično krvarenje ili nastanak modrica (to mogu simptomi pada broja krvnih pločica) (trombocitopenija) sa smanjenom mogućnošću Vaše krvi da se zgruša).

U bolesnika oboljelih od raka i zdravih darivatelja rijetko je zabilježena upala aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), čiji simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite ove simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak odgovora na filgrastim

Ako primijetite gubitak odgovora ili nemogućnost održavanja odgovora na liječenje filgrastimom, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka protutijela koja neutraliziraju aktivnost filgrastima.

Vaš liječnik može željeti pomno Vas pratiti, vidjeti dio 4. upute o lijeku.

Ako ste bolesnik s teškom kroničnom neutropenijom, možete biti u riziku od razvoja raka krvi (leukemija, mijelodisplastični sindrom (MDS)). Morate razgovarati sa svojim liječnikom o svojim rizicima od razvoja raka krvi i koje testiranje trebate obaviti. Ako razvijete ili ste skloni razvoju raka krvi, ne smijete primjenjivati Nivestim osim ako Vas tako nije uputio liječnik.

Ako ste davatelj matičnih stanica, morate biti u dobi između 16 i 60 godina.

Budite posebno oprezni s drugim lijekovima koji stimuliraju bijele krvne stanice

Nivestim je jedan iz skupine lijekova koji stimuliraju stvaranje bijelih krvnih stanica. Vaš liječnik treba uvijek zabilježiti koji točno lijek koristite.

Drugi lijekovi i Nivestim

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

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nivestim nije ispitivan na trudnicama ili dojiljama.

Ne preporučuje se koristiti lijek Nivestim tijekom trudnoće.

Važno je da obavijestite liječnika ako:

- ste trudni ili dojite;
- mislite da biste mogli biti trudni; ili
- planirate imati dijete.

Ako ostanete trudni tijekom liječenja Nivestimom, obavijestite svog liječnika.

Osim ako Vaš liječnik ne savjetuje drugačije, morate prestati dojit ako uzimate Nivestim.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nivestim može malo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. Savjetuje se da pričekate i vidite kako se osjećate nakon uzimanja Nivestima te prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nivestim sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,6 mg/ml ili 0,96 mg/ml, tj. zanemarive količine natrija.

Nivestim sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednom mililitru (ml).

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

3. Kako primjenjivati Nivestim

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se Nivestim primjenjuje i koliko Nivestima moram uzeti?

Nivestim se obično daje dnevnom injekcijom u tkivo neposredno ispod kože (poznata kao supkutana injekcija). Može se također davati kao spora dnevna injekcija u venu (poznata kao intravenska infuzija). Uobičajena doza varira ovisno o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini. Vaš liječnik će Vam reći koliko Nivestima trebate uzeti.

Bolesnici određeni za transplantaciju koštane srži nakon kemoterapije:

Obično ćete primiti svoju prvu dozu Nivestima barem 24 sata nakon kemoterapije i barem 24 sata nakon primitka transplantata koštane srži.

Vi ili osobe koje se brinu o Vama možete naučiti kako davati potkožne (supkutane) injekcije tako da možete nastaviti liječenje kod kuće. Međutim, ne smijete to pokušati prije nego što Vas zdravstveni radnik o tome temeljito podučí.

Koliko dugo moram uzimati Nivestim?

Nivestim ćete morati uzimati dok se broj Vaših leukocita ne vrati u normalu. Provodit će se redovite krvne pretrage kako bi se pratio broj leukocita u Vašem organizmu. Vaš liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Nivestim.

Primjena u djece

Nivestim se koristi u liječenju djece koja primaju kemoterapiju ili koja boluju od opsežnog smanjenja broja bijelih krvnih stanica (neutropenija). Doziranje u djece koja primaju kemoterapiju isto je kao i u odraslih.

Ako primijenite više Nivestima nego što ste trebali

Ne povećavajte dozu koju Vam je propisao liječnik. Ako mislite da ste ubrizgali više Nivestima nego što ste trebali, javite se što prije liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Nivestim

Ako ste propustili injekciju ili ubrizgali premalu količinu, obratite se liječniku čim je prije moguće. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

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

4. Moguće nuspojave

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

Odmah recite liječniku tijekom liječenja:

- ako iskusite alergijsku reakciju uključujući slabost, pad krvnog tlaka, poteškoće u disanju, oticanje lica (anafilaksija), osip na koži, svrbljivi osip (urtikarija), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (angioedem) i zadihanost (dispneja).
- ako iskusite kašalj, vrućicu i poteškoće u disanju (dispneja) jer to mogu biti znakovi akutnog sindroma respiratornog distresa (ARDS).
- ako iskusite ozljedu bubrega (glomerulonefritis). Ozljeda bubrega primijećena je u bolesnika koji su primili filgrastim. Odmah pozovite svog liječnika ako osjetite podbuhlost lica ili gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojenje mokraćne ili ako uočite da mokrite manje nego inače.
- ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava ili kombinaciju sljedećih nuspojava:

- o oticanje ili podbuhlost, što može biti povezano sa smanjenom učestalošću mokrenja, otežano disanje, natečenost trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora. Ti se simptomi uglavnom razvijaju brzo.

To bi mogli biti simptomi stanja zvanog „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje istjecanje krvi iz malih krvnih žila u tijelo i zahtijeva hitno medicinsko liječenje.

- ako imate kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma:
 - o vrućicu ili drhtanje, odnosno osjećaj velike hladnoće, ubrzane otkucaje srca, smetenost ili dezorijentiranost, nedostatak zraka, izrazit bol ili neugodu i ljepljivu ili znojnu kožu.

To bi mogli biti simptomi stanja zvanog „sepsa“ (poznatog i kao „trovanje krvi“), teške infekcije s upalnom reakcijom cijelog tijela koja može biti opasna po život i zahtijeva hitno medicinsko liječenje.

- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijevog prsnog koša ili bol pri vrhu ramena jer možda imate problem sa slezenom (uvećanje slezene (splenomegalija) ili puknuće (ruptura) slezene).
- ako ste liječeni zbog teške kronične neutropenije i imate krv u mokraći (hematurija). Liječnik će Vam možda redovito testirati mokraću ako razvijete ovu nuspojavu ili ako su Vam u mokraći nađeni proteini (proteinurija).

Česta nuspojava primjene filgrastima je bol u mišićima ili kostima (mišićno-koštana bol), pri čemu može pomoći uzimanje standardnih lijekova za olakšavanje boli (analgetika). U bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji matičnih stanica ili koštane srži može se javiti bolest presatka protiv primatelja (GvHD) – to je reakcija stanica davatelja protiv bolesnika koji prima transplantat; znakovi i simptomi uključuju osip na dlanovima ili tabanima i ulceracije i rane u ustima, trbuhu, jetri, koži ili na očima, plućima, vagini i zglobovima.

U zdravih davatelja matičnih stanica može se uočiti porast bijelih krvnih stanica (leukocitoza) i smanjenje broja trombocita. To stanje smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija). To će nadzirati Vaš liječnik.

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

- pad broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- glavobolja
- proljev
- povraćanje
- mučnina
- neuobičajeni gubitak ili stanjivanje kose (alopecija)
- umor
- bolnost i oticanje sluznice probavnog trakta koja ide od usta do čmara (upala sluznice)
- vrućica (pireksija)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- upala pluća (bronhitis)
- infekcija gornjeg dijela dišnog sustava
- infekcija mokraćnog sustava
- smanjeni apetit
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- smanjen osjet, osobito na koži (hipoestezija)
- trnci ili utrnulost šaka ili stopala (parestezija)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- bol u ustima
- uvećanje jetre (hepatomegalija)
- osip
- crvenilo kože (eritem)
- grčevi u mišićima
- bol kod mokrenja (dizurija)
- bol u prsnom košu
- bol
- opća slabost (astenija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- oticanje šaka i stopala (periferni edem)
- porast određenih enzima u krvi
- biokemijske promjene krvi
- reakcija na transfuziju

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- porast broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- odbacivanje transplantirane koštane srži (bolest presatka protiv primatelja)
- visoke razine mokraćne kiseline u krvi, što može uzrokovati giht (hiperuricemija) (povišena razina mokraćne kiseline u krvi)
- oštećenje jetre uzrokovano začepljenjem malih vena unutar jetre (venookluzivna bolest)
- pluća ne funkcioniraju kako bi trebala, što dovodi do nedostatka zraka (zatajenje disanja)
- oticanje i/ili tekućina u plućima (plućni edem)
- upala pluća (intersticijska plućna bolest)
- abnormalne rendgenske slike pluća (infiltracija pluća)
- krvarenje iz pluća (plućno krvarenje)
- smanjen unos (apsorpcija) kisika kroz pluća (hipoksija)
- neravan osip na koži (makulopapularni osip)
- bolest koja uzrokuje smanjenje gustoće kostiju, zbog čega su kosti slabije, krhkije i sklonije lomu (osteoporoza)
- reakcija na mjestu ubrizgavanja

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- jaka bol u kostima, prsnom košu, želucu ili zglobovima (anemija srpastih stanica s krizom)
- iznenadna, po život opasna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)
- bol i oticanje zglobova, slično gihtu (pseudogiht)
- promjene u načinu na koji tijelo regulira tekućine unutar tijela što može rezultirati otečenošću (poremećaji volumena tekućine)
- upala krvnih žila u koži (kutani vaskulitis)
- izdignute bolne promjene boje šljive na udovima i ponekad na licu i vratu praćene vrućicom (Sweetov sindrom)
- pogoršanje reumatoidnog artritisa
- neuobičajene promjene u mokraći
- smanjena gustoća kostiju
- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

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. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nivestim

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Štrcaljku smijete izvaditi iz hladnjaka i ostaviti na sobnoj temperaturi (ne višoj od 25°C) jednokratno do najviše 15 dana.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina zamućena ili sadrži 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 Nivestim sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Jedan ml otopine sadrži 60 milijuna jedinica [MU] (600 µg) ili 96 milijuna jedinica [MU] (960 µg) filgrastima.
- Nivestim 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju: jedna napunjena štrcaljka sadrži 12 milijuna jedinica (MU), 120 µg filgrastima u 0,2 ml otopine (što odgovara 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju: jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna jedinica (MU), 300 µg filgrastima u 0,5 ml otopine (što odgovara 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju: jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna jedinica (MU), 480 µg filgrastima u 0,5 ml otopine (što odgovara 0,96 mg/ml).
- Pomoćne tvari su ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 80 i voda za injekciju.

Kako Nivestim izgleda i sadržaj pakiranja

Nivestim je bistra bezbojna otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj staklenoj štrcaljki s iglom za injekciju (od nehrđajućeg čelika) i štitnikom za iglu. Poklopac za iglu sadrži epoksipren, derivat lateksa prirodne gume koji može doći u kontakt s iglom.

Postoje pakiranja s 1, 5, 8 i 10 štrcaljki u pakiranju. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Hrvatska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

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

Upute za bolesnika o samoprimjeni

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako možete sami sebi dati injekciju Nivestima. Važno je da ne pokušate sami sebi dati injekciju ako Vas tome prethodno nisu podučili liječnik ili medicinska sestra. Također je važno da iskorištenu štrcaljku odložite u neprobojni spremnik za odlaganje oštrih predmeta. Ako niste sigurni kako sami sebi dati injekciju ili imate dodatnih pitanja, za pomoć se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri.

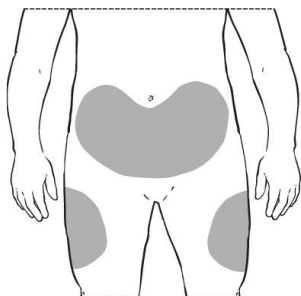
Kako sam sebi dati Nivestim?

Nivestim se obično primjenjuje jedanput dnevno injekcijom, obično u potkožno tkivo. Takva injekcija naziva se potkožna injekcija.

Kad naučite sami sebi davati injekcije, nećete morati čekati kod kuće medicinsku sestru niti ćete morati svaki dan ići u bolnicu ili ambulantu da biste primili injekciju.

Injekciju ćete trebati primati svaki dan u otprilike u isto vrijeme. Najpogodnija mjesta na tijelu za primjenu injekcije su sljedeća:

- prednji dio bedra,
- trbuh, osim područja oko pupka.



Najbolje je svaki dan dati injekciju u drugo mjesto na tijelu kako bi se izbjegao rizik pojave boli na mjestu davanja injekcije.

Pribor potreban za primjenu

Da biste sami sebi dali potkožnu injekciju, potrebno Vam je slijedeće:

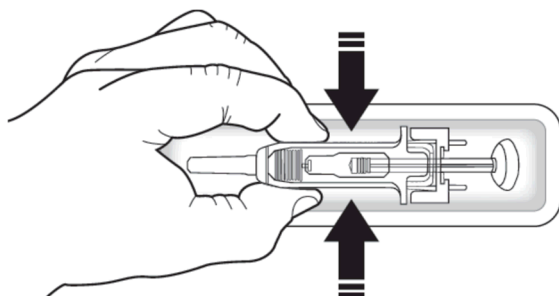
- Nova napunjena štrcaljka Nivestima.
- Neprobojni spremnik za odlaganje oštrih predmeta za odlaganje upotrijebljenih štrcaljki na siguran način.
- Antiseptičke maramice (ako je preporučio liječnik ili medicinska sestra).

Kako sam sebi dati potkožnu injekciju Nivestim?

1. Pokušajte si dati injekciju svakog dana u otprilike isto vrijeme.
2. Izvadite kutiju u kojoj se nalazi Nivestim napunjena štrcaljka iz hladnjaka.
3. Iz kutije izvadite blister podložak koji sadrži napunjenu štrcaljku. Ako kutija sadrži blister podložke s više napunjenih štrcaljki, uzduž perforiranog dijela odvojite blister podložak koji

sadrži jednu napunjenu štrcaljku i vratite ostale blister podloške s napunjenim štrcaljkama u kutiju te vratite kutiju u hladnjak.

4. Otvorite blister podložak koji sadrži napunjenu štrcaljku na način da odlijepite pokrov s blister podloška. Napunjenu štrcaljku uhvatite za tijelo i izvadite iz blister podloška.
 - **Nemojte** držati štrcaljku za sivi pokrov igle ili potisnik klipa.



Provjerite štrcaljku kako biste se uvjerali da štitnik za iglu pokriva cijev napunjene štrcaljke.

Nemojte potiskivati štitnik za iglu preko pokrova igle prije ubrizgavanja. To može aktivirati ili zaključati štitnik za iglu. Ako štitnik za iglu prekriva iglu, to znači da je aktiviran.

Provjerite je li otopina bistra, bezbojna i gotovo u potpunosti bez vidljivih čestica.

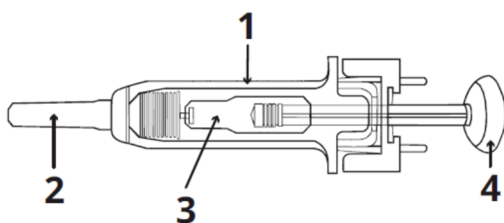
Nemojte provjeravati lijek kroz plastični dio sigurnosne naprave.

Provjerite datum na naljepnici kako biste bili sigurni da rok valjanosti lijeka nije istekao.

Vodite računa da Vam neprobojni spremnik za odlaganje oštih predmeta bude pri ruci.

Ostavite napunjenu štrcaljku da se ugrije na sobnu temperaturu (otprilike 25°C). Za to će biti potrebno 15 – 30 minuta.

- **Nemojte** skidati pokrov igle sa štrcaljke dok čekate da se napunjena štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu.
- **Nemojte** tresti štrcaljku.



- | | |
|---|-----------------|
| 1 | Štitnik za iglu |
| 2 | Pokrov igle |
| 3 | Lijek |
| 4 | Potisnik klipa |

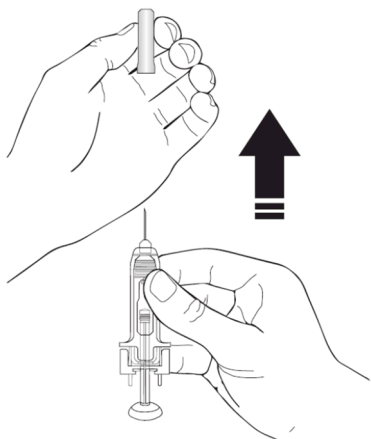
• **Nemojte koristiti Nivestim štrcaljku:**

- ako je kutija otvorena ili oštećena.
- ako štitnik za iglu nedostaje, ako je odvojen ili aktiviran.
- ako je lijek mutan ili je promijenio boju ili ako su u tekućini lijeka prisutne čestice.
- ako se ijedan dio napunjene štrcaljke čini napukao ili slomljen ili ako je imalo tekućine procurilo iz štrcaljke.
- ako je napunjena štrcaljka pala. Napunjena štrcaljka može biti slomljena čak i ako lom nije vidljiv.
- ako pokrov igle nedostaje ili nije čvrsto pričvršćen.
- ako je prošao rok trajanja otisnut na naljepnici.

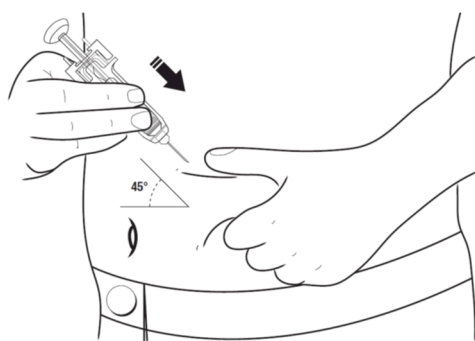
U svim gore navedenim slučajevima odložite napunjenu štrcaljku u otpad i upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.

5. Pronađite udobno dobro osvijetljeno mjesto za primjenu injekcije i provjerite dozu koja Vam je propisana.
6. Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

7. Držite napunjenu štrcaljku za tijelo štitnika za iglu s pokrovom igle okrenutim prema gore.
 - **Nemojte** držati štrcaljku za vrh klipa, klip ili pokrov igle.
 - Nikako **nemojte** povlačiti klip.
 - **Nemojte** skidati pokrov igle s napunjene štrcaljke dok niste spremni ubrizgati Vaš lijek.
8. Skinite pokrov igle sa štrcaljke držeći je za cijev i pažljivo skidajući pokrov igle ravno, bez okretanja, dalje od Vašeg tijela. Bacite pokrov igle. **Nemojte** vraćati pokrov na iglu. **Ne** potiskujte klip, **ne** dirajte iglu i **ne** tresite štrcaljku.



9. Štrcaljka je sad spremna za uporabu. Možda ćete primijetiti male mjehuriće zraka u štrcaljki. Nije potrebno ukloniti mjehuriće zraka prije injiciranja. Injiciranje otopine s mjehurićima zraka ne predstavlja opasnost.
10. Odaberite gdje ćete ubrizgati Nivestim – pronadite mjesto na prednjoj strani trbuha ili prednjoj strani bedara. Svaki put odaberite drugo mjesto za injekciju. **Nemojte** primijeniti injekciju u područje koje je bolno, crveno ili gdje postoji modrica ili ožiljak. Očistite kožu na odabranom mjestu aseptičkom maramicom.
11. Uхватите veći dio kože prstima jedne ruke, pazeći da pritom ne dodirnete područje koje ste očistili maramicom.
12. Drugom rukom držite napunjenu štrcaljku na način na koji držite olovku. Brzim pokretom, nalik onom pri bacanju strelice, ubodite iglu u kožu pod kutom od otprilike 45° kako je prikazano na slici.



13. Malo izvucite klip kako biste provjerili hoće li se u štrcaljki pojaviti krv. Ako vidite krv u štrcaljki, izvadite iglu i ponovno je uvedite pod kožu na drugom mjestu. Laganim pritiskom klipa polako ubrizgajte otopinu sve dok se sav sadržaj štrcaljke ne isprazni.
14. Nakon ubrizgavanja otopine, izvadite iglu iz kože.
15. Pazite da štitnik za iglu pokriva iglu u skladu s uputama za aktivno i pasivno osiguranje igle kako je prikazano u nastavku.
16. **Nemojte** vraćati pokrov na iglu. Odložite štrcaljku u neprobojni spremnik za odlaganje oštih predmeta.

- Iskorištene štrcaljke čuvajte izvan dohvata i pogleda djece.
- **Nikada** nemojte bacati iskorištene štrcaljke u uobičajeni kućni otpad.

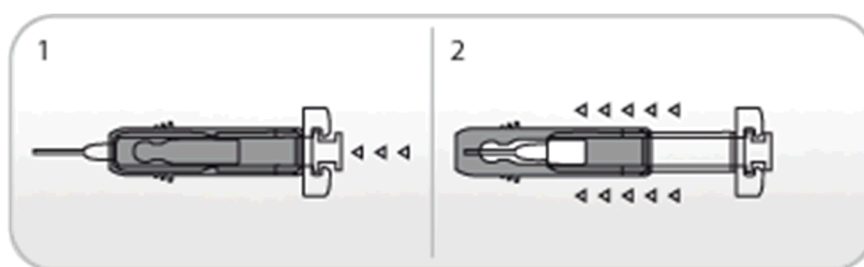
Zapamtite

Većina osoba može naučiti kako sam sebi dati potkožnu injekciju, ali ako Vam to predstavlja veliku poteškoću, nemojte se ustručavati zamoliti pomoć i savjet liječnika ili medicinske sestre.

Uporaba aktivnog ultrasigurnog štitnika igle za Nivestim 12 MU/0,2 ml otopinu za injekciju/infuziju

Napunjena štrcaljka ima pričvršćen ultrasigurni aktivni štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom iglom. Prilikom rukovanja napunjenom štrcaljkom, držite ruke iza igle.

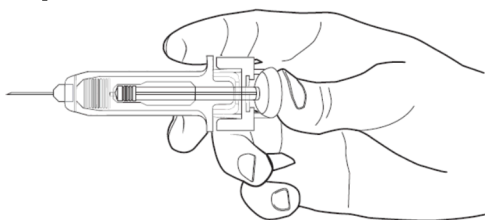
1. Ubrizgajte injekciju koristeći gore opisanu tehniku.
2. Kad završite s davanjem injekcije, povucite štitnik igle prema naprijed sve dok potpuno ne prekrije iglu (štitnik će škljocnuti kad sjedne na mjesto).



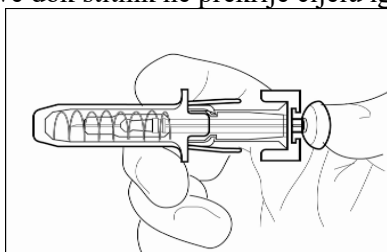
Uporaba pasivnog ultrasigurnog štitnika igle za Nivestim 30 MU/0,5 ml otopinu za injekciju/infuziju i Nivestim 48 MU/0,5 ml otopinu za injekciju/infuziju

Napunjena štrcaljka ima pričvršćen ultrasigurni pasivni štitnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom iglom. Prilikom rukovanja napunjenom štrcaljkom, držite ruke iza igle.

1. Ubrizgajte injekciju koristeći gore opisanu tehniku.
2. Potisnite klip dok ne ubrizgate cijelu dozu. Pasivni štitnik igle NEĆE se aktivirati dok se ne ubrizga CIJELA doza.



3. Izvucite iglu iz kože, a zatim otpustite pritisak na klip i dopustite štrcaljki da klizne prema gore sve dok štitnik ne prekrije cijelu iglu i čvrsto sjedne na mjesto.



SLJEDEĆE INFORMACIJE NAMIJENJENE SU SAMO LIJEČNICIMA I ZDRAVSTVENIM RADNICIMA:

Nivestim ne sadrži konzervans. Zbog mogućeg rizika od mikrobiološke kontaminacije, Nivestim štrcaljke namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Slučajno izlaganje temperaturama smrzavanja u trajanju do 24 sata ne utječu na stabilnost Nivestima. Smrznute napunjene štrcaljke mogu se otopiti i zatim pohraniti u hladnjaku za buduću uporabu. Ako je smrzavanje trajalo dulje od 24 sata ili se ponovilo više od jedanput, Nivestim se NE smije upotrijebiti.

Nivestim se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijevog klorida. Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s onima koji su navedeni u nastavku. Razrijeđeni filgrastim se može adsorbirati na staklo ili plastične materijale, osim kada je razrijeđen kako je niže opisano.

Ako je potrebno, Nivestim se može razrijediti s 5%-tnom otopinom glukoze. Ne preporučuje se razrjeđivanje do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po mililitru. Prije uporabe otopinu treba vizualno pregledati. Primijeniti se smije samo bistra otopina bez čestica. Za bolesnike koji su liječeni filgrastimom razrijeđenim na koncentracije niže od 1,5 MU (15 µg) po mililitru, treba dodati ljudski serumski albumin (HSA) dok se ne postigne koncentracija od 2 mg/ml.

Primjer: U konačni volumen injiciranja od 20 ml s ukupnom dozom filgrastima manjom od 30 MU (300 µg) treba dodati 0,2 ml otopine ljudskog albumina koncentracije 200 mg/ml (20%-tna otopina). Kad se razrjeđuje s 5%-tnom otopinom glukoze, Nivestim je kompatibilan sa staklom i različitim vrstama plastičnih materijala uključujući PVC, poliolefin (ko-polimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Nakon razrjeđenja: Pokazalo se da je razrijeđena otopina za infuziju kemijski i fizikalno stabilna tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.