

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nivestim 12 M e./0,2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Nivestim 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Nivestim 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nivestim 12 M e./0,2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

En ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 60 milijonov enot [M e.] (600 mikrogramov [µg]) filgrastima*.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 12 milijonov enot (M e.) (120 mikrogramov [µg]) filgrastima v 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

En ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 60 milijonov enot [M e.] (600 mikrogramov [µg]) filgrastima*.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov enot (M e.) (300 mikrogramov [µg]) filgrastima v 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

En ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 96 milijonov enot [M e.] (960 mikrogramov [µg]) filgrastima*.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov enot (M e.) (480 mikrogramov [µg]) filgrastima v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*rekombinantni metionil granulocitne kolonije stimulirajoči faktor [G-CSF], pridobljen iz *Escherichia coli* (BL21) s pomočjo rekombinantne DNK tehnologije

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola (E420) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje (injekcija/infuzija)

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Filgrastim je indiciran za skrajšanje trajanja nevtropenije in pri nastanku febrilne nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih z uveljavljeno citotoksično kemoterapijo zaradi malignoma (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativnim zdravljenjem, ki mu sledi presaditev kostnega mozga, pri katerih obstaja tveganje za pojav daljše hude nevtropenije.

Varnost in učinkovitost filgrastima sta podobni pri odraslih in otrocih, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo.

Filgrastim je indiciran za mobilizacijo krvotvornih matičnih celic v periferno kri (*»peripheral blood progenitor cells«* - PBPCs).

Pri bolnikih - otrocih ali odraslih s hudo prirojeno, ciklično ali idiopatsko nevtropenijo z absolutnim številom nevtrofilcev (*»absolute neutrophil count«* - ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ in hudimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je indicirana dolgotrajna uporaba filgrastima za povečanje števila nevtrofilcev in zmanjšanje pojavnosti in trajanja z okužbami povezanih dogodkov.

Filgrastim je indiciran tudi za zdravljenje dolgotrajne nevtropenije (vrednost ANC manjša ali enaka $1,0 \times 10^9/l$) pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, z namenom zmanjšanja tveganja za bakterijske okužbe, kadar so druge možnosti za zdravljenje nevtropenije neprimerne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s filgrastimom je treba izvajati izključno v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima izkušnje na področju zdravljenja z G-CSF in hematologije ter ima tudi vso potrebno diagnostično opremo. Mobilizacijo in aferezne postopke je treba opravljati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima sprejemljive izkušnje na tem področju in v katerem je mogoče pravilno spremljanje krvotvornih matičnih celic.

Uveljavljena citotoksična kemoterapija

Odmerjanje

Priporočeni odmerek filgrastima je 0,5 M e. ($5 \mu g$)/kg/dan. Bolnik sme prejeti prvi odmerek filgrastima najmanj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. V randomiziranih kliničnih študijah so uporabili subkutani odmerek $230 \mu g/m^2/dan$ ($4,0$ do $8,4 \mu g/kg/dan$).

Dnevni odmerek filgrastima je treba uporabljati, dokler se število nevtrofilcev ne premakne s pričakovane najnižje vrednosti in se povrne v območje normalnih vrednosti. Pričakovati je, da bo po uveljavljeni kemoterapiji za trdne tumorje, limfome in limfatično levkemijo zdravljenje, ki je potrebno za izpolnitev teh pogojev, trajalo do 14 dni. Po indukcijski in konsolidacijski fazi zdravljenja akutne mieločne levkemije je lahko trajanje zdravljenja bistveno daljše (do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme uporabljenih citotoksičnih kemoterapij.

Pri bolnikih, ki prejema citotoksično kemoterapijo, je običajno opaziti prehodno povečanje števila nevtrofilcev od 1 do 2 dni po uvedbi zdravljenja s filgrastimom, vendar pa se za doseganje trajnejšega terapevtskega odziva zdravljenja s filgrastimom ne sme prekiniti, dokler se število nevtrofilcev ne premakne s pričakovane najnižje vrednosti in se povrne v območje normalnih vrednosti. Tudi prezgodnja prekinitve zdravljenja s filgrastimom, pred pojavom pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev, ni priporočljiva.

Način uporabe

Filgrastim lahko dajemo dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije zdravila, razredčenega s 5-odstotno raztopino glukoze (glejte poglavje 6.6). Subkutana pot uporabe je v večini primerov najprimernejša. Obstajajo dokazi iz študije o uporabi enkratnih odmerkov, ki kažejo, da je lahko pri intravenskem dajanju zdravila trajanje učinka krajše. Klinični pomen te ugotovitve pri uporabi večkratnih odmerkov ni jasen. Izbira poti uporabe zdravila naj bo odvisna od kliničnih okoliščin pri posamezniku.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 1,0 M e. (10 µg)/kg/dan. Prvi odmerek filgrastima se sme uporabiti vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji in vsaj 24 ur po infundiranju kostnega mozga.

Ko preide obdobje najmanjšega števila nevtrofilcev, je treba dnevni odmerek filgrastima prilagoditi glede na odziv nevtrofilcev na zdravljenje, kot sledi:

Število nevtrofilcev	Prilagoditev odmerka filgrastima
> $1,0 \times 10^9/l$ za 3 zaporedne dni	odmerek zmanjšajte na 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan
če vrednost ANC ostane > $1,0 \times 10^9/l$ nadaljnje 3 zaporedne dni	prenehajte z dajanjem filgrastima
Če se med zdravljenjem vrednost ANC zmanjša na < $1,0 \times 10^9/l$, je treba odmerek filgrastima ponovno postopno povečevati v skladu z zgoraj navedenimi koraki.	

ANC = absolutno število nevtrofilcev (absolute neutrophil count)

Način uporabe

Filgrastim lahko dajemo v obliki 30-minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali v obliki kontinuirane 24-urne subkutane infuzije. Filgrastim je treba razredčiti z 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Za mobilizacijo PBPC pri bolnikih, zdravljenih z mielosupresivno ali mieloablativno terapijo, ki ji sledi avtologna presaditev PBPC.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek filgrastima za mobilizacijo krvotvornih matičnih celic v periferno kri pri samostojni uporabi je 1,0 M e. (10 µg)/kg/dan od 5 do 7 zaporednih dni. Časovni raspored levkafereze: pogosto zadostujeta ena ali dve levkaferezi 5. in 6. dan, v drugačnih okoliščinah pa je lahko potrebna dodatna levkafereza. Filgrastim naj bolnik prejema vse do zadnje levkafereze.

Priporočeni odmerek filgrastima za mobilizacijo krvotvornih matičnih celic v periferno kri po mielosupresivni kemoterapiji je 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan, od prvega dne po zaključku kemoterapije in dokler se število nevtrofilcev ne premakne s pričakovane najnižje vrednosti in se povrne v območje normalnih vrednosti. Levkaferezo je treba opravljati v času, ko se vrednost ANC poveča z < $0,5 \times 10^9/l$ na > $5,0 \times 10^9/l$. Za bolnike, ki niso imeli obsežne kemoterapije, pogosto zadostuje ena levkafereza, v drugačnih okoliščinah pa je priporočljiva dodatna levkafereza.

Način uporabe

Filgrastim za mobilizacijo PBPC pri samostojni uporabi:

Filgrastim lahko dajemo v obliki 24-urne kontinuirane subkutane infuzije ali subkutane injekcije. Za infundiranje je treba filgrastim razredčiti z 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Filgrastim za mobilizacijo PBPC po mielosupresivni kemoterapiji:

Filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

Za mobilizacijo PBPC pri normalnih darovalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Odmerjanje

Za mobilizacijo krvotvornih matičnih celic v periferno kri pri normalnih darovalcih je treba filgrastim bolniku dajati v odmerku 1,0 M.e. (10 µg)/kg/dan 4 do 5 zaporednih dni. Levkaferezo je treba začeti 5. dan in z njo nadaljevati do 6. dne, če je potrebno, da bo zbranih 4×10^6 CD34⁺ celic/kg telesne mase prejemnika.

Način uporabe

Filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo (SCN – »severe chronic neutropenia«)

Odmerjanje

Prirojena nevtropenija: priporočeni začetni odmerek je 1,2 M e. (12 µg)/kg/dan v obliki enkratnega odmerka ali deljenih odmerkov.

Idiopatska ali ciklična nevtropenija: priporočeni začetni odmerek je 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan v obliki enkratnega odmerka ali deljenih odmerkov.

Prilagoditev odmerka: filgrastim je treba bolniku dajati vsak dan v obliki subkutane injekcije, dokler število nevtrofilcev ne doseže vrednosti $1,5 \times 10^9/l$ in ga je mogoče vzdrževati nad to vrednostjo. Ko je dosežen odziv, je treba določiti minimalni učinkoviti odmerek za ohranjanje te vrednosti. Za ohranjanje zadostnega števila nevtrofilcev je potrebna vsakodnevna dolgotrajna uporaba zdravila. Po enem ali dveh tednih zdravljenja je možno začetni odmerek podvojiti ali razpoloviti, odvisno od bolnikovega odziva. Nato je možno odmerek individualno prilagajati na 1 do 2 tedna, za ohranjanje povprečnega števila nevtrofilcev med $1,5 \times 10^9/l$ in $10 \times 10^9/l$. Pri bolnikih, ki imajo hude okužbe, je možno premisliti o hitrejšem povečevanju odmerka. V kliničnih preskušanjih je imelo 97 % bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, popoln odziv pri odmerkih ≤ 24 µg/kg/dan. Varnost dolgotrajne uporabe filgrastima v odmerkih večjih od 24 µg/kg/dan pri bolnikih s SCN še ni bila ugotovljena.

Način uporabe

Prirojena, idiopatska ali ciklična nevtropenija: filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

Pri bolnikih, ki so okuženi z virusom HIV

Odmerjanje

Za odpravljanje nevtropenije:

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 0,1 M e. (1 µg)/kg/dan, s titracijo odmerka do največ 0,4 M e. (4 µg)/kg/dan, dokler ni doseženo normalno število nevtrofilcev in ga je mogoče ohranjati (vrednost ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). V kliničnih študijah se je > 90 % bolnikov odzvalo na zdravljenje pri teh odmerkih, pri čemer je bila nevtropenija odpravljena v 2 dneh (mediana vrednost).

Pri majhnem številu bolnikov (< 10 %) so bili za odpravo nevtropenije potrebni odmerki do 1,0 M e. (10 µg)/kg/dan.

Za ohranjanje normalnega števila nevtrofilcev:

Ko je nevtropenija odpravljena, je treba določiti minimalni še učinkoviti odmerek za ohranjanje normalnega števila nevtrofilcev. Priporočena je prilagoditev začetnega odmerka na 30 M e. (300 µg)/dan, vsak drugi dan. Za vzdrževanje števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/l$ bodo morda

potrebne tudi nadaljnje prilagoditve odmerka, kar je odvisno od vrednosti ANC pri posameznem bolniku. V kliničnih študijah je bilo potrebno odmerjanje po 30 M e. (300 µg)/dan v obdobju 1 do 7 dni na teden za ohranjanje vrednosti ANC > 2,0 × 10⁹/l, pri čemer je bila mediana pogostnost odmerjanja 3 dni na teden. Za ohranjanje vrednosti ANC > 2,0 × 10⁹/l bo morda potrebna dolgotrajna uporaba zdravila.

Način uporabe

Odpravljanje nevtropenije ali ohranjanje normalnega števila nevtrofilcev: filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

Starostniki

V klinična preskušanja s filgrastimom je bilo vključeno majhno število starejših bolnikov, vendar pri tej skupini niso bile opravljene posebne študije, zato ni mogoče podati posebnih priporočil za odmerjanje.

Okvara ledvic ali jeter

Študije uporabe filgrastima pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic ali jeter kažejo, da ima podoben farmakokinetični in farmakodinamični profil, kot so ga ugotavljali pri normalnih posameznikih. V teh primerih ni potrebna prilagoditev odmerka.

Pediatrična uporaba zdravila v primeru SCN in rakavih obolenj

Petinšestdeset odstotkov bolnikov, vključenih v program preskušanja za zdravljenje hude kronične nevtropenije, je bilo mlajših od 18 let. V tej starostni skupini so bili večinoma bolniki s prirojeno nevtropenijo; učinkovitost zdravljenja je bila pri njih dokazana. Razlik v profilih varnosti za pediatrične bolnike, zdravljene zaradi SCN, ni bilo.

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima podobni pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo.

Priporočila za odmerjanje zdravila pri pediatričnih bolnikih so enaka kot za odrasle, ki prejemajo mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri vseh indikacijah

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s filgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Pri bolnikih s klinično pomembno preobčutljivostjo je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prekiniti. Ne dajajte filgrastima bolnikom, ki imajo v anamnezi preobčutljivost na filgrastim ali pegfilgrastim.

Neželeni učinki na pljučih

Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljučih, še posebno o intersticijski bolezni pljuč. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice. Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov in poslabšanjem pljučne funkcije, so lahko preliminarni znaki sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Pulmonary Distress Syndrome*). V takšnih primerih je treba zdravljenje s filgrastimom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim in pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so dogodki glomerulonefritisa izzveneli po zmanjšanju odmerka ali prenehanju dajanja filgrastima ali pegfilgrastima. Priporočljivo je spremljanje s preiskavami urina.

Sindrom kapilarne prepustnosti

Po uporabi granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, ki je lahko smrtno nevaren, če zdravljenje ni pravočasno. Zanj so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokoncentracija. Bolnike, ki se jim pojavijo simptomi sindroma kapilarne prepustnosti, je treba skrbno spremljati, prejeti pa morajo tudi standardno simptomatsko zdravljenje, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in ruptura vranice

Pri zdravih darovalcih in pri bolnikih so po uporabi filgrastima poročali o običajno asimptomatskih primerih splenomegalije in o primerih ruptуре vranice. Nekateri primeri ruptуре vranice so bili smrtni, zato je treba velikost vranice skrbno spremljati (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo ruptуре vranice je treba pomisliti pri darovalcih in/ali pri bolnikih, ki tožijo o bolečinah v zgornjem levem delu trebuha ali o bolečinah na vrhu rame. Ugotovili so, da zmanjšanje odmerka filgrastima pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo upočasnijo ali zaustavi napredovanje povečevanja vranice; pri 3 % bolnikov je bila potrebna splenektomija.

Rast malignih celic

Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor lahko spodbuja rast mieloičnih celic *in vitro*, podobne učinke pa je možno opaziti tudi pri nekaterih nemieloičnih celicah *in vitro*.

Mielodisplastični sindrom ali kronična mieloična levkemija

Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali s kronično mieloično levkemijo še nista bili ugotovljeni. Filgrastim ni indiciran za uporabo pri teh boleznih. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije pri kronični mieloični levkemiji od akutne mieloične levkemije.

Akutna mieloična levkemija

Glede na omejene podatke o varnosti in učinkovitosti uporabe pri bolnikih s sekundarno AML je treba filgrastim uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z novo nastalo AML, starih < 55 let, in dobro citogenetiko (t(8;21), t(15;17), ter inv(16)) še nista bili ugotovljeni.

Trombocitopenija

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o trombocitopeniji. Število trombocitov je treba skrbno spremljati, še posebej v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih s hudo

kronično nevtropenijo, pri katerih se pojavi trombocitopenija (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$), je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka filgrastima.

Levkocitoza

Število belih krvničk $100 \times 10^9/l$ ali več so ugotovili pri manj kot 5 % bolnikov z rakom, ki so prejeli filgrastim v odmerkih večjih od 0,3 M e./kg/dan ($3 \mu\text{g/kg/dan}$). Poročali niso o nobenih neželenih učinkih, ki bi jih lahko neposredno pripisali tej stopnji levkocitoze, vendar je treba glede na potencialno tveganje, povezano s pojavom hude levkocitoze, pri teh bolnikih med zdravljenjem s filgrastimom redno določati število belih krvničk. Če po doseženem pričakovanem najnižjem številu levkocitov le-to potem preseže $50 \times 10^9/l$, je treba takoj prenehati z dajanjem filgrastima. Kadar filgrastim dajemo za mobilizacijo krvotvornih matičnih celic v periferno kri, je treba prenehati z dajanjem filgrastima oziroma zmanjšati njegov odmerek, če se število levkocitov poveča na $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnja nastajanja protiteles proti filgrastimu je na splošno nizka. Večavna protitelesa se pojavijo po pričakovanjih pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezovali z nevtralizacijskim delovanjem.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo zvišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je izzvenel po ukinitvi G-CSF (glejte poglavje 4.8).

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, povezani s sočasnimi boleznimi

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z genetsko predispozicijo za srpaste celice in pri anemiji srpastih celic

Pri uporabi filgrastima pri bolnikih z genetsko predispozicijo za srpaste celice ali z anemijo srpastih celic so poročali o srpastoceličnih krizah, ki so bile v nekaterih primerih smrtne. Zdravniki morajo biti previdni, ko predpisujejo filgrastim pri bolnikih z genetsko predispozicijo za srpaste celice ali z anemijo srpastih celic.

Osteoporoza

Pri bolnikih z osteoporotičnimi obolenji kosti, ki se neprekinjeno zdravijo s filgrastimom dlje kot 6 mesecev, je lahko indicirano spremljanje gostote kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Filgrastima se ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije preko uveljavljenih shem odmerjanja.

Tveganja, povezana s povečanimi odmerki kemoterapije

Posebna previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih, ker ni bil dokazan boljši izid kar zadeva tumorje in lahko večji odmerki kemoterapevtikov vodijo do povečane toksičnosti, vključno s srčnimi, pljučnimi, nevrološkimi in dermatološkimi učinki (glejte navodila za predpisovanje posameznih kemoterapevtikov).

Učinek kemoterapije na eritrocite in trombocite

Zdravljenje samo s filgrastimom ne preprečuje pojava trombocitopenije in anemije, ki se pojavita zaradi mielosupresivne kemoterapije. Zaradi možnosti prejemanja večjih odmerkov kemoterapije (npr. polnih odmerkov po predpisani shemi), je lahko bolnik bolj ogrožen zaradi trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna pri uporabi enega kemoterapevtika ali kombinacije kemoterapevtikov, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Ugotovljeno je bilo, da krvotvorne matične celice, ki so bile mobilizirane s filgrastimom, zmanjšajo stopnjo in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablativni kemoterapiji.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in rakom pljuč

V opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila sta bila mielodisplastični sindrom (MDS) in akutna mieloična levkemija (AML) povezana z uporabo pegfilgrastima, drugega G-CSF zdravila, skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo pri bolnikih z rakom dojke in rakom pljuč. Podobne povezave med filgrastimom in MDS/AML niso opazili. Kljub temu je treba bolnike z rakom dojke in rakom pljuč spremljati glede znakov in simptomov MDS/AML.

Drugi previdnostni ukrepi

Učinki filgrastima pri bolnikih z znatno zmanjšanim številom mieloičnih matičnih celic še niso bili preučeni. Pri povečevanju števila nevtrofilcev deluje filgrastim predvsem na predhodnike nevtrofilcev in tako poveča število nevtrofilcev. Zaradi tega je pri bolnikih z zmanjšanim številom predhodnikov nevtrofilcev (na primer pri tistih, ki se zdravijo z obsežno radioterapijo ali kemoterapijo, oziroma pri tistih s tumorsko infiltracijo kostnega mozga) odziv števila nevtrofilcev lahko manjši.

Pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke kemoterapije, ki jim je sledila avtologna presaditev kostnega mozga, so občasno poročali o žilnih boleznih, vključno z venookluzivno boleznijo in motnjami volumna tekočin.

Obstajajo poročila o reakcijah presadka proti gostitelju («Graft versus Host Disease» - GvHD) in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so prejeli G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Povečano hematopoetska aktivnost kostnega mozga, kot odziv na zdravljenje z rastnim faktorjem, je bila povezana s prehodno nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov slikanja kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, pri katerih poteka mobilizacija PBPC

Mobilizacija

Prospektivnih randomiziranih primerjav priporočenih metod mobilizacije (z uporabo filgrastima samega, ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo) pri isti populaciji bolnikov ni. Stopnja variabilnosti med posameznimi bolniki in med laboratorijskimi preiskavami za določanje števila CD34⁺ celic pomeni, da je neposredna primerjava med različnima študijama težavna. Zaradi tega je težko priporočiti optimalno metodo. Pri izbiri mobilizacijske metode je treba upoštevati splošne cilje zdravljenja pri posameznem bolniku.

Predhodna izpostavljenost citotoksičnim zdravilom

Pri bolnikih, ki so imeli zelo obsežno predhodno mielosupresivno zdravljenje, morda ne bo prišlo do zadostne mobilizacije krvotvornih matičnih celic v periferno kri, da bi dosegli najmanjši priporočeni delež celic ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg) oziroma pospešili povečevanje števila trombocitov v enaki meri.

Nekatera citotoksična zdravila so še posebno toksična za krvotvorne matične celice in lahko negativno vplivajo na njihovo mobilizacijo. Dolgotrajnejša uporaba zdravil, kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin pred poskusom mobilizacije krvotvornih matičnih celic lahko zmanjša pričakovani delež teh celic. Vendar je bilo ugotovljeno, da je uporaba melfalana, karboplatina ali BCNU skupaj s filgrastimom učinkovita pri mobilizaciji krvnih matičnih celic. Če je predvidena presaditev PBPC, je priporočljivo, da je postopek mobilizacije matičnih celic načrtovan v zgodnjem obdobju zdravljenja bolnika. Posebno pozornost je treba posvetiti številu matičnih celic, ki jih je možno mobilizirati pri teh bolnikih preden prejmejo kemoterapijo v velikih odmerkih. Če so deleži celic po zgoraj navedenih kriterijih nezadostni, je treba premisliti o drugih oblikah zdravljenja, ki ne zahtevajo predhodne podpore matičnih celic.

Ocena deležev matičnih celic

Pri oceni števila matičnih celic, zbranih pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, je treba posvetiti posebno pozornost kvantifikacijski metodi. Rezultati meritev števila celic CD34⁺ s pretočno citometrijo se med seboj razlikujejo glede na dejansko uporabljeno metodologijo, zato je treba priporočila o številu celic, ki temeljijo na študijah v drugih laboratorijih, interpretirati previdno.

Statistična analiza razmerja med številom ponovno infundiranih celic CD34⁺ in hitrostjo vračanja števila trombocitov na normalo po kemoterapiji v velikih odmerkih je pokazala zapleteno, a stalno medsebojno odvisnost.

Najmanjši priporočeni deleži $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg temeljijo na objavljenih podatkih, po katerih so dosegli zadostno hematološko obnovo. Zdi se, da so deleži, večji od teh najmanjših deležev, povezani s hitrejšo obnovo, manjši deleži pa s počasnejšo obnovo.

Posebni previdnostni ukrepi pri normalnih darovalcih, pri katerih poteka mobilizacija PBPC

Mobilizacija krvotvornih matičnih celic v periferno kri nima neposrednih kliničnih koristi za normalne darovalce, zato naj bi se jo uporabljalo samo pri alogenski presaditvi matičnih celic.

Mobilizacijo matičnih celic v periferno kri je možno uporabiti le pri tistih darovalcih, ki ustrezajo normalnim kliničnim in laboratorijskim kriterijem primernosti za darovanje matičnih celic. Pri tem je treba nameniti posebno pozornost hematološkim vrednostim in infekcijskim boleznim.

Varnosti in učinkovitosti uporabe filgrastima še niso ovrednotili pri normalnih darovalcih, mlajših od 16 let ali starejših od 60 let.

Prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$) po dajanju filgrastima in levkaferezi so ugotovili pri 35 % preučevanih oseb. Med temi so pri dveh primerih poročali o številu trombocitov $< 50 \times 10^9/l$, ki so ju pripisali izvedbi postopka levkafereze.

Če je potrebna več kot ena levkafereza, je treba posvetiti posebno pozornost darovalcem, ki so imeli pred levkaferezo število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$; na splošno pa se afereze ne sme izvajati, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/l$.

Levkafereze se ne sme izvajati pri darovalcih, ki se zdravijo z antikoagulantmi ali imajo znano motnjo hemostaze.

Darovalce, ki so prejeli G-CSF za mobilizacijo matičnih celic v periferno kri, je treba spremljati dokler se hematološke vrednosti ne povrnejo na normalo.

Posebni previdnostni ukrepi pri prejemnikih alogenskih PBPC, ki so bile mobilizirane z uporabo filgrastima

Trenutni podatki kažejo, da so lahko imunološke interakcije med alogenskim presadkom matičnih

celic iz periferne krvi in prejemnikom v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga povezane s povečanim tveganjem za pojav akutne ali kronične GvHD.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s SCN

Filgrastima se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo prirojeno nevtropenijo, pri katerih se pojavi levkemija ali ki kažejo znake razvoja levkemije.

Število krvnih celic

Pojavijo se tudi druge spremembe krvnih celic, vključno z anemijo in prehodnim povečanjem mieloičnih matičnih celic, zaradi katerih je potrebno skrbno spremljanje števila celic.

Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom

Pri diagnostiki SCN je potrebna posebna pozornost, da bi razlikovali od drugih bolezni krvotvornih celic, na primer aplastične anemije, mielodisplazije in mieloične levkemije. Pred zdravljenjem je treba opraviti preiskavo celotne krvne slike z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov ter ovrednotiti morfologijo kostnega mozga in kariotipa.

V kliničnem preskušanju bolnikov s SCN, ki so dobivali filgrastim, so poročali o mielodisplastičnih sindromih (MDS) ali levkemiji, ki pa niso bili pogosti (pri približno 3 %). To so opazili samo pri bolnikih s prirojeno nevtropenijo. Mielodisplastični sindromi in levkemija so običajni zapleti pri tem obolenju, njihova povezanost z uporabo filgrastima pa ni potrjena. Pri podskupini približno 12 % bolnikov, ki so imeli na začetku normalen citogenetski izvid, so pri poznejšem ponovnem rutinskem pregledu ugotovili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Trenutno ni jasno, ali dolgotrajno zdravljenje bolnikov s SCN poveča nagnjenost k nastanku nenormalnega citogenetskega izvida, mielodisplastičnega sindroma ali levkemične preobrazbe. Priporočljivo je, da se pri bolnikih redno (približno na vsakih 12 mesecev) opravi morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Izključiti je treba vzroke prehodne nevtropenije, na primer virusno okužbo.

Pri majhnem številu bolnikov je bila pogosta hematurija in pojavila se je proteinurija. Za spremljanje morebitnih pojavov teh dogodkov je treba redno opravljati preiskave urina.

Varnosti in učinkovitosti zdravila pri novorojenčkih in pri bolnikih z avtoimunsko nevtropenijo še niso ugotovili.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, ki imajo okužbo z virusom HIV

Število krvnih celic

Skrbno je treba spremljati absolutno število nevtrofilcev (ANC), še posebej v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko na začetni odmerek filgrastima odzovejo zelo hitro in z znatnim povečanjem števila nevtrofilcev. Priporočljivo je, da se v prvih 2 do 3 dneh zdravljenja s filgrastimom vsak dan meri vrednost ANC, pozneje pa je priporočljivo, da se ANC meri najmanj dvakrat na teden v prvih dveh tednih, potem pa enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden v času vzdrževalnega zdravljenja. Med intermitentnim odmerjanjem filgrastima po 30 M e. (300 µg)/dan so včasih opazna velika nihanja pri bolnikovih vrednostih ANC skozi čas. Da bi ugotovili bolnikovo najnižjo vrednost ANC, je priporočljivo odvzeti krvne vzorce za merjenje ANC tik pred načrtovanim odmerkom filgrastima.

Tveganje, povezano s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil

Zdravljenje s filgrastimom samim ne izključuje možnosti pojava trombocitopenije in anemije pri jemanju mielosupresivnega zdravila. Ker obstaja možnost, da bo bolnik ob zdravljenju s filgrastimom prejel večje odmerke ali večje število teh zdravil, je lahko bolnik izpostavljen večjemu tveganju za nastanek trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje krvne slike (glejte zgoraj).

Okužbe in malignomi, ki povzročajo mielosupresijo

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunističnimi okužbami, npr. kompleksom *Mycobacterium avium* ali malignim obolenjem, kot je limfom. Pri bolnikih z znano infiltracijo okužbe ali malignim obolenjem kostnega mozga je treba, poleg dajanja filgrastima za zdravljenje nevtropenije, razmisliti o uvedbi primernega zdravljenja za osnovno bolezen. Učinki filgrastima na nevtropenijo, ki je posledica infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignim obolenjem, še niso dobro raziskani.

Vsi bolniki

Zdravilo Nivestim vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožujoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek 0,6 mg/ml ali 0,96 mg/ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnosti in učinkovitosti filgrastima, uporabljenega na isti dan kot mielosupresivna citotoksična kemoterapija, niso dokončno ugotovili. Zaradi občutljivosti hitro delečih se mieločnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo filgrastima ni priporočljivo uporabljati v obdobju od 24 ur pred do 24 ur po kemoterapiji. Preliminarni podatki, dobljeni pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili s filgrastimom in 5-fluorouracilom, kažejo, da se stopnja izraženosti nevtropenije lahko še poveča.

Možnih medsebojnih delovanj z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih še niso raziskovali.

Ker litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, lahko okrepi učinek filgrastima. Čeprav tega medsebojnega delovanja formalno niso raziskovali, pa ni nobenih dokazov, da je tako medsebojno delovanje škodljivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi filgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Pri kuncih so ugotovili večjo incidenco izgube zarodkov pri visokih večkratnikih klinične izpostavitve in ob hkratni toksičnosti za mater (glejte poglavje 5.3). V literaturi so opisani primeri, pri katerih je bilo dokazano prehajanje filgrastima preko placente pri nosečnicah.

Uporaba filgrastima med nosečnostjo ni priporočljiva.

Dojenje

Ni znano, ali se filgrastim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s filgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Filgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost podganjih samcev ali samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nivestim ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi filgrastima se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s filgrastimom, vključujejo: anafilaktično reakcijo, resne neželene učinke na pljuča (vključno z intersticijsko pljučnico in ARDS), sindrom kapilarne prepustnosti, hudo splenomegalijo/rupturo vranice, preobrazbo v mielodisplastični sindrom ali levkemijo pri bolnikih s SCN, GvHD pri bolnikih z alogensko presaditvijo kostnega mozga ali krvotvornih matičnih celic v periferno kri ter srpastocelično krizo pri bolnikih s srpastocelično anemijo.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so pireksija, mišično-skeletna bolečina (ki vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijo, mialgijo, bolečino v okončinah, mišično-skeletno bolečino, mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, bolečino v vratu), anemija, bruhanje in navzea. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z rakom je bila mišično-skeletna bolečina pri 10 % bolnikov blaga ali zmerna in pri 3 % bolnikov huda.

b. Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in spontanah poročilih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (> 1/10)	Pogosti (> 1/100 do < 1/10)	Občasni (>1/1.000 do < 1/100)	Redki (> 1/10.000 do < 1/1.000)
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa bronhitis okužba zgornjih dihal okužba sečil		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija anemija ^e	splenomegalija ^a zmanjšanje vrednosti hemoglobina ^e	levkocitoza ^a	ruptura vranice ^a srpastocelična anemija s krizo
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost preobčutljivost na zdravilo ^a reakcija presadka proti gostitelju ^b	anafilaktična reakcija

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (> 1/10)	Pogosti (> 1/100 do < 1/10)	Občasni (>1/1.000 do < 1/100)	Redki (> 1/10.000 do < 1/1.000)
Presnovne in prehranske motnje		pomanjkanje apetita ^e zvečanje vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi	hiperurikemija zvečanje vrednosti sečne kisline v krvi	zmanjšanje vrednosti glukoze v krvi pseudoprotein ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) motnje volumna tekočine
Psihiatrične motnje		insomnija		
Bolezni živčevja	glavobol ^a	omotica hipestezija parestezija		
Žilne bolezni		hipertenzija hipotenzija	venookluzivna bolezen ^d	sindrom kapilarne prepustnosti ^a aortitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hemoptiza dispneja kašelj ^a orofaringealna bolečina ^{a,e} epistaksa	sindrom akutne dihalne stiske ^a odpoved dihanja ^a pljučni edem ^a krvavitev v pljučih intersticijska pljučna bolezen ^a pljučna infiltracija ^a hipoksija	
Bolezni prebavil	diareja ^{a,e} bruhanje ^{a,e} navzea ^a	bolečina v ustih zaprtje ^e		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hepatomegalija zvečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze zvečanje vrednosti gama-glutamil transferaze	
Bolezni kože in podkožja	alopecija ^a	izpuščaj ^a eritem	makulopapulozni izpuščaj	kožni vaskulitis ^a Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina ^c	mišični krči	osteoporoza	zmanjšana gostota kosti poslabšanje revmatoidnega artritisa
Bolezni sečil		disurija hematurija	proteinurija	glomerulonefritis nenormalni izvidi preiskav urina

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (> 1/10)	Pogosti (> 1/100 do < 1/10)	Občasni (>1/1.000 do < 1/100)	Redki (> 1/10.000 do < 1/1.000)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^a vnetje sluznice ^a pireksija	bolečina v prsnem košu ^a bolečina ^a astenija ^a splošno slabo počutje ^c periferni edem ^c	reakcija na mestu injiciranja	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		transfuzijska reakcija ^c		

^a Glejte poglavje c (Opis izbranih neželenih učinkov).

^b Pri bolnikih so po alogeni presaditvi kostnega mozga poročali o GvHD in smrtnih primerih (glejte poglavje c).

^c Vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijo, mialgijo, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsih, bolečine v vratu.

^d V obdobju trženja so opazili primere pri bolnikih, ki so jim presadili kostni mozeg ali opravili mobilizacijo PBPC.

^e Neželeni učinki z večjo pojavnostjo pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, v primerjavi s placebom in povezani s posledicami osnovne maligne bolezni ali citotoksične kemoterapije.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso, izpuščajem, urtikarijo, angioedemom, dispnejo in hipotenzijo, ki so se pojavile na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja. Na splošno so bile te reakcije pogostejše po i.v. uporabi. V nekaterih primerih so se simptomi ponovno pojavili pri ponovni uporabi zdravila, kar kaže na vzročno povezavo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resna alergijska reakcija, je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prekiniti.

Neželeni učinki na pljuča

V kliničnih raziskavah in v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih neželenih učinkov na pljuča, vključno z intersticijsko boleznijo pljuč, pljučnim edemom in pljučno infiltracijo, pri čemer je v nekaj primerih prišlo do odpovedi dihanja ali sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*), ki je lahko smrten (glejte poglavje 4.4).

Splenomegalija in ruptura vranice

Po uporabi filgrastima so poročali o splenomegaliji in rupturi vranice. Nekateri primeri rupture vranice so bili smrtni (glejte poglavje 4.4).

Sindrom kapilarne prepustnosti

Poročali so o primerih sindroma kapilarne prepustnosti med uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja. Ti primeri so se na splošno pojavili pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, sepsa, uporabo več zdravil za kemoterapijo ali zdravljenih z aferezo (glejte poglavje 4.4).

Kožni vaskulitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili s filgrastimom, so poročali o pojavu kožnega vaskulitisa. Mehanizem nastanka vaskulitisa pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, ni znan. Med dolgotrajno uporabo so o

kožnem vaskulitisu poročali pri 2 % bolnikov s SCN.

Levkocitoza

Levkocitozo (število belih krvničk $> 50 \times 10^9/l$) so opazili pri 41 % zdravih darovalcev, prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$) po prejemu filgrastima in levkaferazi pa pri 35 % darovalcev (glejte poglavje 4.4).

Sweetov sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili s filgrastimom, so poročali o primerih Sweetovega sindroma (akutni febrilni nevtrofilni dermatози).

Pseudoprotin (pirofosfatna hondrokalciinoza)

Pri rakavih bolnikih, ki so bili zdravljeni s filgrastimom, so poročali o pseudoprotinu (pirofosfatna hondrokalciinoza).

Reakcija presadka proti gostitelju (GvHD – Graft versus Host Disease)

Obstajajo poročila o GvHD in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so prejeli G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

d. Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima podobna pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, kar kaže, da v farmakokinetiki filgrastima ni starostno pogojenih razlik. Edini neželen dogodek, ki so ga dosledno poročali, je bil mišično-skeletna bolečina, to pa se ne razlikuje od izkušenj pri odraslih populaciji.

Za nadaljnjo oceno uporabe filgrastima pri pediatričnih preiskovancih ni dovolj podatkov.

e. Druge posebne skupine bolnikov

Uporaba pri starejših

V celoti niso opazili razlik v varnosti ali učinkovitosti med preiskovanci, starejšimi od 65 let, in mlajšimi odraslimi preiskovanci (starimi > 18 let), ki so prejeli citotoksično kemoterapijo, klinične izkušnje pa niso pokazale razlik v odzivih med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki. Pri starejših preiskovancih ni dovolj podatkov za oceno uporabe filgrastima pri drugih odobrenih indikacijah za filgrastim.

Pediatrični bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki prejemajo kronično zdravljenje s filgrastimom, so poročali o primerih zmanjšane kostne gostote in osteoporoze.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinkov prevelikega odmerjanja filgrastima še niso ugotovili.

Ukinitvev zdravljenja s filgrastimom običajno povzroči 50 % zmanjšanje števila nevtrofilcev v krvi v 1 do 2 dneh, ki se povrne na normalne vrednosti pa v 1 do 7 dneh.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA02.

Zdravilo Nivestim je biološko podobno zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>

Humani G-CSF je glikoprotein, ki uravnava nastajanje in sproščanje funkcionalnih nevtrofilcev iz kostnega mozga. Zdravilo Nivestim vsebuje r-metHuG-CSF (filgrastim), ki povzroča izrazito povečanje števila nevtrofilcev v periferni krvi v roku 24 ur, z manjšim povečanjem števila monocitov. Pri nekaterih bolnikih s SCN lahko filgrastim sproži tudi manjše povečanje števila eozinofilcev in bazofilcev v krvi v primerjavi z začetnimi vrednostmi, nekateri od teh bolnikov pa imajo lahko že pred zdravljenjem eozinofilijo ali bazofilijo. Povečanje števila nevtrofilcev je pri priporočenih odmerkih odvisno od odmerka. Nevtrofilci, ki nastanejo zaradi odziva na filgrastim, kažejo normalno ali okrepljeno delovanje, kar je bilo dokazano s testi kemotaktičnega in fagocitnega delovanja. Po zaključenem zdravljenju s filgrastimom se število nevtrofilcev v krvi zmanjša za 50 % v 1 do 2 dneh in doseže normalne vrednosti v 1 do 7 dneh.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, značilno zmanjša obolevnost, resnost ter trajanje nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom značilno skrajša trajanje febrilne nevtropenije, čas uporabe antibiotikov in hospitalizacijo po indukcijski fazi kemoterapije pri akutni mieloični levkemiji ali mieloablativni terapiji, ki ji sledi presaditev kostnega mozga. V nobenem izmed primerov se ni zmanjšala incidenca zvišane telesne temperature in dokumentiranih okužb. Tudi trajanje zvišane telesne temperature ni bilo krajše pri bolnikih, ki so prejemali mieloablativno terapijo, čemur je sledila presaditev kostnega mozga.

Uporaba filgrastima, bodisi samega ali po kemoterapiji, mobilizira krvotvorne matične celice v periferno kri. Te avtologne PBPC je možno zbrati in jih infundirati po citotoksični terapiji z velikimi odmerki, namesto ali pa kot dodatek k presaditvi kostnega mozga. Infuzija matičnih celic iz periferne krvi pospeši hematopoetično okrevanje in tako skrajša trajanje tveganja za hemoragične zaplete in zmanjša potrebo po transfuziji trombocitov.

Pri prejemnikih alogenskih PBPC, mobiliziranih s filgrastimom, je bilo opaziti bistveno hitrejše hematološko okrevanje, pri čemer je bilo za ponovno tvorbo trombocitov brez podpornega zdravljenja potrebno znatno manj časa, v primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga.

Ena retrospektivna evropska študija za vrednotenje uporabe G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo je pokazala povečanje tveganja za pojav reakcij presadka proti gostitelju (GvHD), z zdravljenjem povezane umrljivosti (TRM – treatment related mortality) in umrljivosti pri uporabi G-CSF. V ločeni retrospektivni mednarodni študiji pri bolnikih z akutno in kronično mieloično levkemijo niso opazili nobenega učinka na tveganje za pojav reakcij presadka proti gostitelju, z zdravljenjem povezane umrljivosti in za umrljivost. Metaanaliza študij alogenske presaditve, ki je vključevala rezultate devetih prospektivnih randomiziranih preskušanj, osmih retrospektivnih študij in ene študije primerov s kontrolami, ni pokazala vpliva na tveganje za akutni pojav reakcij presadka proti gostitelju, kronični pojav reakcij presadka proti gostitelju ali zgodnjo, z zdravljenjem povezano umrljivostjo.

Relativno tveganje (95 % IZ) pri GvHD in TRM Po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga					
Objava	Čas izvajanja študije	N	Akutna GvHD stopnje II – IV	Kronična 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)
Evropska retrospektivna študija (2004)	1992 – 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Mednarodna retrospektivna študija (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 je vključevala študije presaditve kostnega mozga v tem obdobju; v nekaterih študijah so uporabili GM-CSF.

^b Analiza je vključevala bolnike, ki so jim v tem času presadili kostni mozeg.

Uporaba filgrastima za mobilizacijo PBPC pri normalnih darovalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Pri normalnih darovalcih dajanje subkutanega odmerka 10 µg/kg/dan 4 do 5 zaporednih dni omogoča, da se zbere $\geq 4 \times 10^6$ celic CD34⁺ na kg prejemnikove telesne mase pri večini darovalcev že po dveh levkaferezah.

Uporaba filgrastima pri bolnikih (otročih ali odraslih) s SCN (hudo prirojeno, ciklično in idiopatsko nevtropenijo) povzroči trajno povečanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi in zmanjšanje okužb ter z njimi povezanih pojavov.

Z uporabo filgrastima pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je možno ohranjanje normalnega števila nevtrofilcev kar omogoči načrtovano odmerjanje protivirusnega in/ali drugega mielosupresivnega zdravila. Ni dokazov, da bi bilo pri bolnikih, ki imajo okužbo z virusom HIV in se zdravijo s filgrastimom, razmnoževanje virusa HIV hitrejše.

Kot pri drugih krvotvornih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF dokazali, da *in vitro* spodbuja človeške endotelijske celice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Randomizirana, odprta dvosmerna navzkrižna in primerjalno nadzorovana študija z uporabo enkratnih odmerkov je pri 46 zdravih prostovoljcih pokazala, da je farmakokinetični profil zdravila Nivestim primerljiv s farmakokinetičnim profilom referenčnega zdravila po subkutani in intravenski uporabi. Druga randomizirana, dvojno slepa, dvosmerna navzkrižna in primerjalno nadzorovana študija z uporabo večkratnih odmerkov je pri 50 zdravih prostovoljcih pokazala, da je farmakokinetični profil zdravila Nivestim primerljiv s farmakokinetičnim profilom referenčnega zdravila po subkutani uporabi.

Izkazalo se je, da očistek filgrastima sledi farmakokinetiki prvega reda tako po subkutani kot po intravenski uporabi. Razpolovni čas izločanja filgrastima iz seruma znaša približno 3,5 ure z očistkom približno 0,6 ml/min/kg. Pri kontinuirani infuziji filgrastima, ki je pri bolnikih, ki so okrevali po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajala do 28 dni ni bilo nobenih dokazov o kopičenju zdravila, vrednosti razpolovnega časa pa so bile primerljive. Med odmerkom in serumsko koncentracijo filgrastima obstaja pozitivna linearna povezava, ne glede na to, ali je bilo zdravilo dano intravensko ali

subkutano. Po subkutani uporabi priporočenih odmerkov so bile serumske koncentracije še 8 do 16 ur večje od 10 ng/ml. Porazdelitveni volumen zdravila v krvi je približno 150ml/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Filgrastim so preučevali v konvencionalnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ki so trajale do 1 leta in pri katerih so razkrili spremembe, ki jih je bilo mogoče pripisati pričakovanim farmakološkimi učinkom vključno z zvišanjem števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstrapedularno hematopoezo in zvečanjem vranice. Vse te spremembe so po prenehanju zdravljenja izzvenele.

Učinke filgrastima na prenatalni razvoj so preučevali pri podganah in kuncih. Intravensko (80 µg/kg/dan) dajanje filgrastima kuncem v obdobju organogeneze je bilo toksično za mater, opazili so povečano število spontanih splavov, pogostejšo izgubo zarodka po implantaciji in zmanjšano velikost in maso ploda.

Na osnovi podatkov za drugo zdravilo, ki vsebuje filgrastim in je podobno originatorskemu zdravilu, so primerljive ugotovitve plus zvečano število malformacij ploda opazili pri 100 µg/kg/dan, pri odmerku, ki je bil toksičen za mater in ustreza približno 50-90-krat večji sistemski izpostavljenosti kot je izpostavljenost bolnikov, ki se zdravijo s kliničnimi odmerki 5 µg/kg/dan. Raven, pri kateri niso opazili nobenega neželenega učinka na toksičnost za zarodek/plod v tej študiji je bila 10 µg/kg/dan, kar je ustrezalo približno 3-5-krat večji sistemski izpostavljenosti kot jo opazimo pri bolnikih, ki so zdravljeni s kliničnimi odmerki.

Pri brejih podganah pri odmerkih do 575 µg/kg/dan niso opazili toksičnosti za mater ali plod. Pri potomcih podgan, ki so jim dali pegfilgrastim v času poroda ali dojenja, so opazili zamudo v zunanji diferenciaciji in rasti (≥ 20 µg/kg/dan) in nekoliko zmanjšano stopnjo preživetja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim ni imel vpliva na plodnost podganjih samčkov ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koncentrirana očetna kislina
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbitat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Nivestim se ne sme redčiti z raztopinami natrijevega klorida.

Razredčen filgrastim se lahko adsorbira na steklo in plastične materiale, razen če je razredčen s 5-odstotno raztopino glukoze (glejte poglavje 6.6).

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga:

30 mesecev

Po redčenju:

Dokazano je bilo, da je kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo, ki običajno ne bi smeli trajati dlje od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje zdravila potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Naključna izpostavljenost zmrzovanju do 24 ur ne bo vplivala na stabilnost zdravila Nivestim. Zamrznjene napolnjene injekcijske brizge je možno odmrzniti in jih nato shraniti na hladnem za nadaljnjo uporabo. Če je bilo zdravilo Nivestim zamrznjeno več kot 24 ur ali zamrznjeno večkrat, se ga NE sme uporabiti.

Znotraj roka uporabnosti lahko pri ambulantni uporabi bolnik vzame zdravilo iz hladilnika in ga hrani pri sobni temperaturi (do 25 °C) do največ 15 dni. Po tem obdobju se zdravila ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je potrebno uničiti.

Za pogoje shranjevanja že razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Nivestim 12 M e./0,2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Napolnjena injekcijska brizga (iz stekla tipa I) z injekcijsko iglo (iz nerjavečega jekla) z varnostno zaščito, ki vsebuje 0,2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.

Nivestim 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje, Nivestim 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Napolnjena injekcijska brizga (iz stekla tipa I) z injekcijsko iglo (iz nerjavečega jekla) z varnostno zaščito, ki vsebuje 0,5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga ima nameščeno iglo, zaprto s pokrovčkom igle, ki vsebuje epoksipren, derivat gume iz naravnega lateksa, ki lahko pride v stik z iglo.

Velikosti pakiranj po 1, 5, 8 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Če je potrebno, lahko zdravilo Nivestim razredčite s 5-odstotno raztopino glukoze.

Redčenje do končne koncentracije manj kot 0,2 M e. (2 µg) na ml ni nikoli priporočljivo.

Raztopino pred uporabo preglejte. Uporabiti smete samo bistre raztopine brez delcev.

Za bolnike, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim do koncentracije manjše od 1,5 M e. (15 µg) na ml, je treba dodati še humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml.

Primer: Če je končni volumen injiciranja 20 ml, je treba skupne odmerke filgrastima, ki so manjši od 30 M e. (300 µg) dati z dodatkom 0,2 ml 20 % raztopine humanega albumina Ph. Eur.

Zdravilo Nivestim ne vsebuje konzervansov. Zaradi morebitnega tveganja za mikrobiološko kontaminacijo so injekcijske brizge z zdravilom Nivestim namenjene samo za enkratno uporabo.

Filgrastim, ki je razredčen s 5-odstotno raztopino glukoze, je kompatibilen s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA 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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 08 junij 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 27 maj 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE GLEDE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nivestim 12 M e./0,2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 12 milijonov enot (M e.) (120 µg) filgrastima v 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, polisorbat 80, sorbitol (E420) in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 0,2 ml raztopine

5 napoljenih injekcijskih brizg z 0,2 ml raztopine

8 napoljenih injekcijskih brizg z 0,2 ml raztopine

10 napoljenih injekcijskih brizg z 0,2 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.
za intravensko ali subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Na napolnjeno injekcijsko brizgo je nameščena varnostna zaščita, ki zagotavlja zaščito pred vbodom igle. Navodila za uporabo varnostne zaščite so navedena v navodilu za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do
Po redčenju zdravilo uporabite v 24 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nivestim 12 M e./0,2 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA na BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nivestim 12 M e./0,2 ml injekcija/infuzija
filgrastim
s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nivestim 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov enot (M e.) (300 µg) filgrastima v 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, polisorbitat 80, sorbitol (E420), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine

5 napoljenih injekcijskih brizg z 0,5 ml raztopine

8 napoljenih injekcijskih brizg z 0,5 ml raztopine

10 napoljenih injekcijskih brizg z 0,5 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.
za intravensko ali subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Na napolnjeno injekcijsko brizgo je nameščena varnostna zaščita, ki zagotavlja zaščito pred vbodom igle. Navodila za uporabo varnostne zaščite so navedena v navodilu za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do
Po redčenju zdravilo uporabite v 24 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nivestim 30 M e./0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA na BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nivestim 30 M e./0,5 ml injekcija/infuzija
filgrastim
s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nivestim 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov enot (M e.) (480 µg) filgrastima v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, polisorbitat 80, sorbitol (E420), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine
5 napoljenih injekcijskih brizg z 0,5 ml raztopine
8 napoljenih injekcijskih brizg z 0,5 ml raztopine
10 napoljenih injekcijskih brizg z 0,5 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.
za intravensko ali subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Na napolnjeno injekcijsko brizgo je nameščena varnostna zaščita, ki zagotavlja zaščito pred vbodom igle. Navodila za uporabo varnostne zaščite so navedena v navodilu za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do
Po redčenju zdravilo uporabite v 24 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nivestim 48 M e./0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA na BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nivestim 48 M e./0,5 ml injekcija/infuzija
filgrastim
s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nivestim 12 M e./0,2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Nivestim 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Nivestim 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav kažejo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nivestim in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nivestim
3. Kako uporabljati zdravilo Nivestim
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nivestim
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nivestim in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nivestim je rastni faktor za bele krvničke (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) in spada v skupino zdravil, imenovanih citokini. Rastni faktorji so beljakovine, ki jih telo naravno proizvaja, vendar pa jih je mogoče izdelati tudi s pomočjo biotehnologije za uporabo kot zdravilo. Zdravilo Nivestim deluje tako, da spodbuja kostni mozeg, da proizvaja več belih krvničk.

Zmanjšanje števila belih krvničk (nevtropenija) se lahko pojavi zaradi številnih razlogov in zmanjša sposobnost telesa za boj proti okužbam. Zdravilo Nivestim spodbuja kostni mozeg k hitremu proizvodnji novih belih krvničk.

Zdravilo Nivestim lahko uporabljamo:

- za povečevanje števila belih krvničk po zdravljenju s kemoterapijo, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- za povečanje števila belih krvničk po presaditvi kostnega mozga, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- pred visokimi odmerki kemoterapije, da kostni mozeg proizvede več matičnih celic, ki jih je mogoče odvzeti in vrniti po zdravljenju. Te lahko odvzamejo od vas ali od darovalca. Matične celice se vrnejo v kostni mozeg in tvorijo krvničke;
- za povečevanje števila belih krvničk, če imate hudo kronično nevtropenijo, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- pri bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV, kar bo pripomoglo k zmanjšanju tveganje za okužbe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nivestim

Ne uporabljajte zdravila Nivestim

- če ste alergični na filgrastim ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

Pred začetkom zdravljenja se posvetujte z zdravnikom, **če imate:**

- anemijo srpastih celic, saj lahko zdravilo Nivestim povzroči srpastocelično krizo.
- osteoporozo (bolezen kosti).

Med zdravljenjem z zdravilom Nivestim takoj obvestite zdravnika, če:

- se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, piskajoče ali oteženo dihanje. To so lahko znaki hude alergijske reakcije (preobčutljivost).
- opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu ali rjavo obarvan urin, ali če opazite, da urinirate manj kot običajno (glomerulonefritis).
- imate bolečine v zgornjem levem delu trebuha, bolečine pod levo stranjo prsnega koša ali na vrhu leve rame (to so lahko simptomi povečane vranice (splenomegalija) ali možnega pretrganja vranice).
- opazite neobičajno krvavitev ali modrice (to so lahko simptomi zmanjšanja števila trombocitov (trombocitopenija) z zmanjšano sposobnostjo strjevanja krvi).

Pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih so redko poročali o vnetju aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu). Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Povejte zdravniku, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Izguba odziva na filgrastim

Če se ne odzivate več na zdravljenje s filgrastimom ali z njim ni mogoče vzdrževati odziva, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje filgrastima.

Zdravnik vas bo morda želel pozorno spremljati, glejte poglavje 4 v teh navodilih za uporabo.

Če ste bolnik s hudo kronično nevtropenijo, lahko pri vas obstaja tveganje za nastanek krvnega raka (levkemija, mielodisplastični sindrom (MDS – *myelodysplastic syndrome*)). O vašem tveganju za razvoj krvnega raka in preiskavah, ki jih je treba opraviti, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če se pri vas razvije krvni rak ali je verjetno, da se bo, zdravila Nivestim ne smete uporabljati, razen če vam tega ne naroči vaš zdravnik.

Če ste darovalec matičnih celic, morate biti stari med 16 in 60 let.

Bodite posebej previdni pri drugih zdravilih, ki spodbujajo bele krvničke

Zdravilo Nivestim sodi v skupino zdravil, ki spodbujajo nastanek belih krvničk. Vaš zdravstveni delavec mora vedno zabeležiti točno ime zdravila, ki ga uporabljate.

Druga zdravila in zdravilo Nivestim

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Uporabe zdravila Nivestim pri nosečnicah in doječih ženskah niso preskušali.

Uporaba zdravila Nivestim ni priporočljiva med nosečnostjo.

Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če:

- ste noseči ali dojite,
- mislite da ste noseči ali
- načrtujete nosečnost.

Če med zdravljenjem z zdravilom Nivestim zanosite, o tem obvestite svojega zdravnika.

Razen če vam zdravnik ne naroči drugače, morate med jemanjem zdravila Nivestim prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Nivestim ima lahko blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo lahko povzroči omotico. Pred vožnjo avtomobila ali upravljanjem strojev je priporočljivo počakati, da vidite, kako se počutite po tem, ko vzamete zdravilo Nivestim.

Zdravilo Nivestim vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek 0,6 mg/ml ali 0,96 mg/ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Nivestim vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola v vsakem ml raztopine.

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

3. Kako uporabljati zdravilo Nivestim

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Kako se daje zdravilo Nivestim in koliko ga moram vzeti?

Zdravilo Nivestim običajno dajemo vsakodnevno v obliki injekcije v tkivo tik pod kožo (temu pravimo subkutana injekcija). Prav tako ga je mogoče dajati kot vsakodnevno počasno injekcijo v žilo (temu pravimo intravenska infuzija) Običajni odmerek je odvisen od vaše bolezni in telesne mase. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Nivestim morate vzeti.

Bolniki, ki imajo po kemoterapiji presaditev kostnega mozga:

Običajno boste prvi odmerek zdravila Nivestim prejeli vsaj 24 ur po kemoterapiji in vsaj 24 ur po presaditvi kostnega mozga.

Vi oziroma osebe, ki skrbijo za vas, se lahko naučite, kako dajati podkožne injekcije tako, da lahko zdravljenje nadaljujete doma. Vendar pa tega ne poskušajte, če vas zdravstveni delavec za to ni najprej ustrezno usposobil.

Koliko časa bom moral jemati zdravilo Nivestim?

Zdravilo Nivestim boste morali jemati, dokler ne bo število belih krvničk v vaši krvi normalno. Za spremljanje števila belih krvničk bodo potrebne redne krvne preiskave. Zdravnik vam bo povedal, koliko časa morate jemati zdravilo Nivestim.

Uporaba pri otrocih

Zdravilo Nivestim uporabljamo za zdravljenje otrok, ki prejemajo kemoterapijo ali ki imajo hudo zmanjšano število belih krvničk (nevtropenija). Odmerjanje pri otrocih, ki prejemajo kemoterapijo, je enako kot pri odraslih.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nivestim, kot bi smeli

Ne povečajte odmerka, ki vam ga je dal zdravnik. Če mislite, da ste si injicirali več zdravila, kot bi smeli, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Nivestim

Če ste izpustili injekcijo ali ste si injicirali premalo zdravila, se čim prej posvetujte z zdravnikom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem **takoj obvestite zdravnika:**

- če se vam pojavi alergijska reakcija, vključno z oslabelostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, zatekanjem obraza (anafilaksa), kožnim izpuščajem, srbečim izpuščajem (koprivnica), otekanjem obraza, ustnic, jezika ali grla (angioedem) in kratko sapo (dispneja).
- če se vam pojavijo kašelj, vročina ali težave z dihanjem (dispneja), saj je to lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*).
- če imate poškodbo ledvic (glomerulonefritis). Pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, so opazili poškodbo ledvic. Če opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu ali rjavo obarvan urin, ali če opazite, da urinirate manj kot običajno, takoj pokličite svojega zdravnika.
- če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:
 - o oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se na splošno pojavijo hitro.

To so lahko simptomi bolezenskega stanja, imenovanega "sindrom kapilarne prepustnosti", ki povzroči puščanje krvi iz drobnih žilic v telesu in zahteva nujno zdravniško pomoč.

- če se vam pojavi kombinacija katerihkoli izmed naslednjih neželenih učinkov:
 - o vročina ali drhtenje ali hudo mrazenje, hiter srčni utrip, zmedenost ali dezorientiranost, kratka sapa, izjemna bolečina ali nelagodje ter lepljiva ali znojna koža.

To so lahko simptomi bolezenskega stanja, imenovanega "sepsa" (ki jo imenujemo tudi "zastрупitev krvi"), hude okužbe z vnetnim odzivom po vsem telesu, ki je lahko smrtno nevarna in zahteva nujno medicinsko pomoč.

- če imate bolečine v zgornjem levem delu trebuha, bolečine pod levo stranjo prsnega koša ali na vrhu rame, saj gre lahko za težave z vranico (povečana vranica (splenomegalija) ali pretrganje vranice).
- če vas zdravijo zaradi hude kronične nevtropenije in imate kri v urinu (hematurija). Če se pri vas pojavi ta neželeni učinek ali če v urinu odkrijejo beljakovine (proteinurija), bo morda zdravnik redno preverjal vaš urin.

Pogost neželeni učinek uporabe filgrastima so bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletne bolečine), ki jih je mogoče lajšati s standardnimi protibolečinskimi zdravili (analgetiki). Pri bolnikih, ki so prejeli matične celice druge osebe ali so jim presadili kostni mozeg, se lahko pojavi reakcija presadka proti gostitelju (GvHD – *Graft versus Host Disease*). To je reakcija celic darovalca proti bolniku, ki je prejel presadek. Znaki in simptomi vključujejo izpuščaj na dlaneh in podplatih, razjede v ustih, črevesju, jetrih, koži ali očeh, pljučih, vagini in sklepih.

Pri zdravih darovalcih matičnih celic se lahko opazi povečanje števila belih krvničk (levkocitoza) in zmanjšanje števila trombocitov. To zmanjša sposobnost strjevanja vaše krvi (trombocitopenija). To bo spremljal vaš zdravnik.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija)
- glavobol
- driska
- bruhanje
- siljenje na bruhanje
- neobičajno izpadanje ali redčenje las (alopecija)
- utrujenost
- občutljivost in zatekanje sluznice prebavnega trakta, ki poteka od ust do zadnjika (vnetje sluznice)
- vročina (pireksija)

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vnetje pljuč (bronhitis)
- okužba zgornjih dihal
- okužba sečil
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- zmanjšan občutek občutljivosti, zlasti na dotik (hipestezija)
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal (parestezija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- bolečina v ustih in žrelu (orofaringealna bolečina)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- zaprtje
- bolečina v ustih
- povečana jetra (hepatomegalija)
- izpuščaj
- pordelost kože (eritem)
- mišični krči
- bolečine pri uriniranju (disurija)
- bolečina v prsnem košu
- bolečina
- splošna oslabeledost (astenija)
- splošno slabo počutje
- otekanje dlani in stopal (periferni edem)
- zvišanje določenih encimov v krvi
- spremembe v kemijski sestavi krvi
- transfuzijska reakcija

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza)
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (reakcija presadka proti gostitelju)
- povečane ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči putiko (hiperurikemija) (zvečanje vrednosti sečne kisline v krvi)
- okvara jeter, ki jo povzroči zamašitev drobnih ven v jetrih (venookluzivna bolezen)
- pljuča ne delujejo, kot bi morala, kar povzroča zasoplost (odpoved dihanja)
- oteklina in/ali tekočina v pljučih (pljučni edem)
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč)
- nenormalne rentgenske slike pljuč (pljučna infiltracija)
- krvavitev iz pljuč (pljučna hemoragija)
- pomanjkanje absorpcije kisika v pljučih (hipoksija)
- izbočen kožni izpuščaj (makulopapulozni izpuščaj)
- bolezen, zaradi katere postajajo kosti manj goste in zato šibkejše, bolj krhke in bolj nagnjene k zlomom (osteoporoza)
- reakcija na mestu injiciranja

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- huda bolečina v kosteh, prsnem košu, trebuhu ali sklepih (srpastocelična anemija s krizo)
- nenadna življenjsko ogrožajoča alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- bolečina v sklepih in zatekanje sklepov, podobno putiki (psevdoputika)
- spremenjeno telesno uravnavanje tekočin, ki lahko povzroči zabuhlost (motnje volumna tekočine)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)
- boleče izbočene razjede slivnate barve na okončinah in včasih na obrazu in vratu, skupaj z vročino (Sweetov sindrom)
- poslabšanje revmatoidnega artritisa
- neobičajne spremembe urina
- zmanjšana gostota kosti
- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nivestim

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake »Uporabno do«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Brizgo lahko vzamete iz hladilnika in jo pustite na sobni temperaturi enkrat za največ 15 dni (pri temperaturi do 25 °C).

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je motno ali da vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nivestim

- Učinkovina je filgrastim. En mililiter vsebuje 60 milijonov enot [M e.] (600 µg) ali 96 milijonov enot [M e.] (960 µg)
- Nivestim 12 M e./0,2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje: ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 12 milijonov enot (M e.) oziroma 120 µg filgrastima v 0,2 ml raztopine (kar ustreza koncentraciji 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje: ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov enot (M e.) oziroma 300 µg filgrastima v 0,5 ml raztopine (kar ustreza koncentraciji 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje: ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov enot (M e.) oziroma 480 µg filgrastima v 0,5 ml raztopine (kar ustreza koncentraciji 0,96 mg/ml).
- Druge pomožne snovi so: koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol E420, polisorbit 80, voda za injekcije.

Izgled zdravila Nivestim in vsebina pakiranja

Zdravilo Nivestim je bistra in brezbarvna raztopina za injiciranje/infundiranje v steklenih napoljenih injekcijskih brizgah z injekcijsko iglo (iz nerjavečega jekla) in z varnostno zaščito. Pokrovček igle vsebuje epoksipren, derivat gume iz naravnega lateksa, ki lahko pride v stik z iglo.

V vsakem pakiranju je 1, 5, 8 ali 10 brizg. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Magyarország

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

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila : <http://www.ema.europa.eu>.

Navodila o samoinjiciranju zdravila za bolnike

To poglavje vsebuje informacije o tem, kako naj si sami injicirate zdravilo Nivestim. Pomembno je, da si ne skušate zdravila injicirati sami, če vas zdravnik ali medicinska sestra nista o tem posebej poučila. Pomembno je tudi, da brizge odlagate v zbiralnik za ostre predmete (odporen proti prebadanju). Če niste prepričani, ali si boste lahko sami dali injekcijo, oziroma če imate kakšna vprašanja, prosite zdravnika ali medicinsko sestro za pomoč.

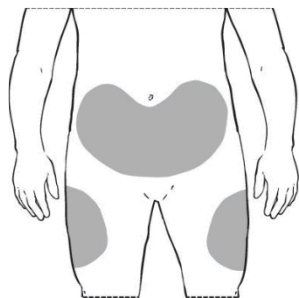
Kako naj si injiciram zdravilo Nivestim?

Zdravilo Nivestim se običajno daje enkrat na dan z injekcijo, in sicer v tkivo tik pod kožo. Temu pravimo subkutano injiciranje.

Če se boste naučili, kako si lahko zdravilo injicirate sami, vam ne bo treba čakati doma, da pride medicinska sestra ali vsak dan oditi v bolnišnico oziroma na kliniko, da prejmete injekcijo.

Injekcije si boste morali dajati vsak dan ob približno istem času. Najprimernejša mesta za injiciranje so:

- sprednji del stegen,
- trebuh, razen predela okoli popka.



Najbolje je, da si zdravilo vsak dan injicirate na drugo mesto, da ne bo eno mesto postalo preveč boleče.

Oprema, ki je potrebna za injiciranje

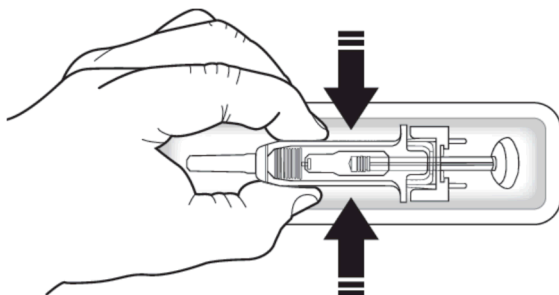
Za subkutano injiciranje zdravila boste potrebovali naslednje stvari:

- novo napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Nivestim,
- zbiralnik za ostre predmete (odporen proti prebadanju) za varno odlaganje uporabljenih brizg.
- antiseptične robčke (če sta vam jih priporočila zdravnik ali medicinska sestra).

Kako naj si dam subkutano injekcijo zdravila Nivestim?

1. Zdravilo si skušajte injicirati vsak dan ob približno istem času.
2. Vzemite škatlo z napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Nivestim iz hladilnika.

3. Vzemite pretisni omot z napolnjeno injekcijsko brizgo iz škatle. Če so v škatli pretisni omoti z več kot eno napolnjeno injekcijsko brizgo, odtrgajte pretisni omot z eno napolnjeno injekcijsko brizgo vzdolž perforiranega predela in dajte preostale pretisne omote z napolnjenimi injekcijskimi brizgami nazaj v škatlo ter postavite škatlo nazaj v hladilnik.
4. Odprite pretisni omot tako da odlepите folijo na pretisnem omotu. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo iz pretisnega omota, tako da jo primete za telo napolnjene injekcijske brizge.
 - Ne primete za sivi pokrovček igle ali bat brizge.

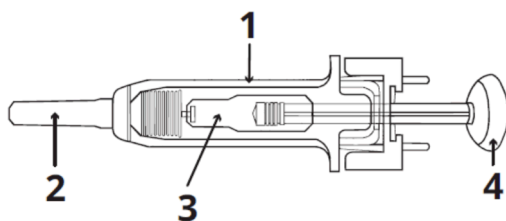


Preglejte brizgo in se prepričajte, da ščitnik igle pokriva telo napolnjene injekcijske brizge. **Ne potiskajte ščitnika igle čez pokrovček igle pred injiciranjem.** S tem namreč lahko aktivirate ali zaklenete ščitnik igle. Če ščitnik igle pokriva iglo, to pomeni, da je bil aktiviran.

Preverite, ali je raztopina bistra, brezbarvna in praktično brez vidnih delcev. **Ne** pregledujte zdravila skozi plastiko varovala.

Preverite datum na nalepki in se prepričajte, da rok uporabnosti zdravila še ni potekel. Poskrbite, da boste imeli v bližini zbiralnik za ostre predmete (odporen proti prebadanju). Pustite, da napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo (približno 25 °C). To bo trajalo 15–30 minut.

- **Ne** odstranjujte pokrovčka igle z brizge, medtem ko čakate, da napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo.
- **Ne** stresajte brizge.

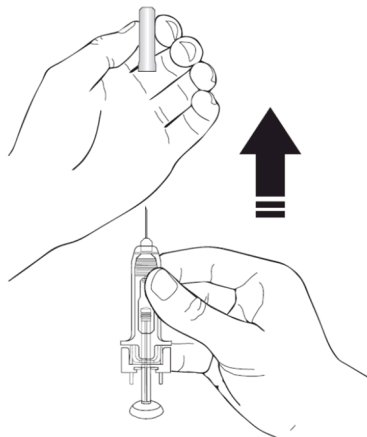


- | | |
|---|----------------|
| 1 | ščitnik igle |
| 2 | pokrovček igle |
| 3 | zdravilo |
| 4 | bat brizge |

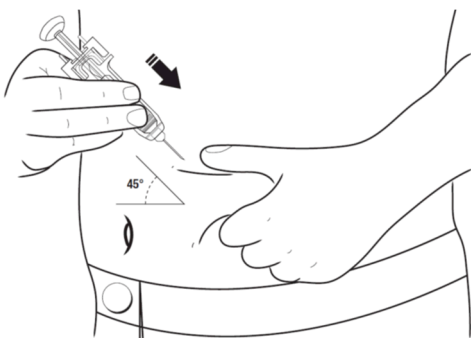
• **Brizge z zdravilom Nivestim ne uporabite v naslednjih primerih:**

- Če je škatla odprta ali poškodovana.
 - Če ščitnik igle manjka, je snet ali je aktiviran.
 - Če je zdravilo motno ali obarvano ali v tekočini plavajo delci.
 - Če je katerikoli del napolnjene injekcijske brizge videti počen ali zlomljen ali je iz brizge izteklo nekaj tekočine.
 - Če vam je napolnjena injekcijska brizga padla na tla. Napolnjena injekcijska brizga je lahko zlomljena, tudi če tega ne vidite.
 - Če pokrovček igle manjka ali ni čvrsto pritrjen.
 - Če je rok uporabnosti, naveden na nalepki, potekel.
- V vseh zgornjih primerih napolnjeno injekcijsko brizgo zavrzite in uporabite novo.

5. Najdite prijetno in dobro osvetljeno delovno mesto, kjer si boste dali injekcijo zdravila, in preverite odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.
6. Temeljito si umijte roke z milom in vodo.
7. Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo ščitnika igle tako, da bo pokrovček igle obrnjen navzgor.
 - Ne držite brizge za glavo bata, bat ali pokrovček igle.
 - Nikoli **ne** izvlecite bata.
 - Ne odstranite pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste pripravljene na injiciranje zdravila.
8. Odstranite pokrovček igle z brizge tako, da držite za telo brizge in previdno povlečete pokrovček igle v smeri proč od svojega telesa, brez obračanja. Pokrovček igle zavržite. Ne nameščajte pokrovčka nazaj na iglo. Ne pritiskajte na bat, **ne** dotikajte se igle in **ne** stresajte brizge.



9. Brizga je zdaj pripravljena za uporabo. Morda boste v brizgi opazili majhen zračni mehurček, ki ga ni treba odstraniti pred injiciranjem. Če je prisoten zračni mehurček, injiciranje raztopine ni nevarno.
10. Odločite se, kam si boste injicirali zdravilo Nivestim - najdite mesto na sprednji strani trebuha ali na sprednji strani stegen. Vsakič izberite drugo mesto za injiciranje zdravila, vendar **ne** smete uporabiti mest, kjer je koža občutljiva, pordela, imate podplutbo ali brazgotino. Očistite izbrani del kože z antiseptičnim robčkom.
11. S palcem in kazalcem stisnite večji predel kože v kožno gubo in pri tem pazite, da se ne boste dotaknili predela, ki ste ga ravnokar očistili.
12. Z drugo roko primite napolnjeno injekcijsko brizgo, kot bi držali svinčnik. S hitrim gibom na način, kot da bi metali puščico, vbodite iglo v kožo pod kotom približno 45°, kot je prikazano spodaj.



13. Bat potegnite nekoliko nazaj in preverite, ali je v brizgi vidna kri. Če vidite kri v brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vbodite na drugo mesto. Počasi potiskajte bat, dokler ne boste izpraznili vse vsebine brizge.
14. Po injiciranju raztopine odstranite iglo iz kože.

15. Prepričajte se, da pokrovček igle prekriva iglo v skladu s spodnjimi navodili za aktivno zaščito igle ali pasivno zaščito igle.
16. **Ne** poskušajte namestiti pokrovčka igle nazaj na iglo. Brizgo odvrzite v vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov (odporen proti prebadanju).

- Uporabljene brizge shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Uporabljenih brizg **nikoli** ne odlagajte med običajne gospodinjske odpadke.

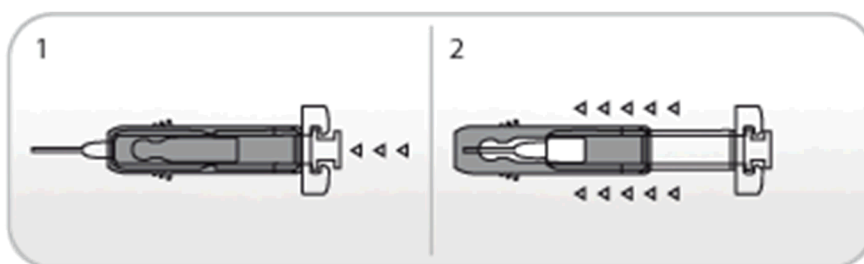
Ne pozabite

Večina ljudi se lahko nauči, kako naj si sami dajo subkutano injekcijo, če pa imate veliko težav s tem, se ne bojte prositi zdravnika ali medicinsko sestro za pomoč in nasvet.

Uporaba aktivne varnostne zaščite za iglo UltraSafe za zdravilo Nivestim 12 M e./0,2 ml raztopino za injiciranje/infundiranje

Na napolnjeno injekcijsko brizgo je nameščena aktivna varnostna zaščita za iglo UltraSafe, ki služi za zaščito pred morebitnim vbodom igle. Pri uporabi napolnjene injekcijske brizge morate roki vedno držati zadaj za iglo.

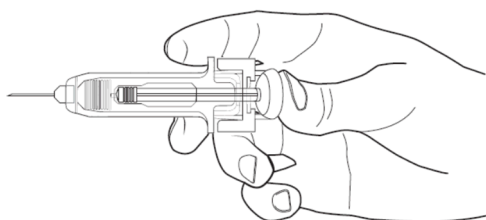
1. Injicirajte si zdravilo na način, kot je opisano zgoraj.
2. Ko boste zaključili z injiciranjem, potegnite varnostno zaščito igle naprej, da bo igla popolnoma pokrita (zaščita se zaskoči s klikom).



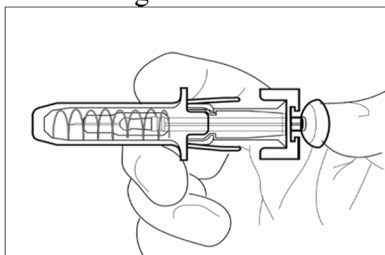
Uporaba pasivne varnostne zaščite za iglo UltraSafe za zdravilo Nivestim 30 M e./ 0,5 ml raztopino za injiciranje/ infundiranje in zdravilo Nivestim 48 M e./0,5 ml raztopino za injiciranje/ infundiranje

Napolnjena injekcijska brizga ima pasivno varnostno zaščito za iglo UltraSafe zaradi zaščite pred vbodnimi poškodbami igle. Pri ravnanju z napolnjeno injekcijsko brizgo držite roke za iglo.

1. Injicirajte si zdravilo na način, kot je opisano zgoraj.
2. Spuščajte bat, medtem ko držite prirobnice s prstom in injicirajte celotni odmerek. Pasivna zaščita za iglo se **NE** aktivira, razen če aplicirate CELOTEN odmerek.



- Iglo umaknite s kože, nato pa spustite bat in počakajte, da se brizga premika navzgor, dokler ni celotna igla zaščitena in zaskoči na mestu.



NASLEDNJE INFORMACIJE SO NAMENJENE SAMO ZDRAVSTVENEMU OSEBJU:

Zdravilo Nivestim ne vsebuje konzervansov. Zaradi možnega tveganje za mikrobiološko kontaminacijo so brizge Nivestim namenjene samo za enkratno uporabo.

Naključna izpostavljenost zmrzovanju do 24 ur ne bo vplivala na stabilnost zdravila Nivestim. Zamrznjene napolnjene injekcijske brizge je možno odmrzniti in jih nato shraniti na hladnem za nadaljnjo uporabo. Če je bilo zdravilo Nivestim zamrznjeno več kot 24 ur ali zamrznjeno večkrat, se ga NE sme uporabiti.

Zdravila Nivestim ne smete redčiti z raztopinami natrijevega klorida. Tega zdravila tudi ne smete mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v nadaljevanju. Razredčen filgrastim se lahko adsorbira na steklo in plastične materiale, razen če je razredčen, kot je opisano v nadaljevanju.

Če je potrebno, lahko zdravilo Nivestim razredčite s 5-odstotno raztopino glukoze. Redčenje do končne koncentracije manj kot 0,2 M e. (2 µg) na ml ni nikoli priporočljivo. Raztopino pred injiciranjem preglejte. Uporabiti smete samo bistre raztopine brez delcev. Za bolnike, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim do koncentracije manjše od 1,5 M e. (15 µg) na ml, je treba dodati še humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml.

Primer: Če je končni volumen injiciranja 20 ml, je treba skupne odmerke filgrastima, ki so manjši od 30 M e. (300 µg) dati z dodatkom 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) raztopine humanega albumina. Če zdravilo Nivestim redčimo s 5-odstotno raztopino glukoze, je kompatibilno s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Po redčenju: Dokazano je bilo, da je kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo, ki običajno ne bi smeli trajati dlje od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje zdravila potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.