

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nivestim, 12 mln j./0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) [600 mikrogramów (μg)] filgrastymu*.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 12 mln j. (120 μg) filgrastymu w 0,2 ml roztworu (0,6 mg/ml).

* rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), wytwarzany przez *Escherichia coli* (BL21) techniką rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji (wstrzyknięcie lub infuzja).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Filgrastym jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących ustaloną chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i u dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Filgrastym jest wskazany w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U pacjentów, dzieci lub dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Filgrastym jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC mniejsze lub równe $1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, mającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów

(G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, mającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Dawkowanie

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii lekami cytotoksycznymi.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofilów. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem, przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów, nie jest zalecane.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę.

Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej oraz co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru liczby neutrofilów, dobową dawkę filgrastymu należy dobrać w zależności od zmiany liczby neutrofilów, według następującego schematu:

Liczba neutrofilów	Dostosowanie dawki filgrastymu
ANC >1,0 × 10 ⁹ /l przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć do 0,5 mln j./kg mc./dobę
Następnie, jeśli ANC pozostaje >1,0 × 10 ⁹ /l przez następne 3 dni	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do <1,0 × 10 ⁹ /l w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

Mobilizacja PBPC

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (PBPC) u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznym komórek progenitorowych krwi obwodowej

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę, przez 5 do 7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferazy: jeden lub dwa zabiegi leukaferazy w dniach 5. i 6. są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie, począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i powrotu liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC wzrośnie z <0,5 × 10⁹/l do >5,0 × 10⁹/l. U pacjentów, którzy nie otrzymywali w przeszłości intensywnej

chemioterapii, często wystarcza jednorazowa leukafereza. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (PBPC) u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem komórek progenitorowych krwi obwodowej

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego w dawce 10 µg/kg mc./dobę przez 4 do 5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować do dnia 6., jeśli jest to konieczne, tak, by możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Neutropenia wrodzona

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j. (12 µg)/kg mc./dobę, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki

Filgrastym należy podawać codziennie, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym $1,5 \times 10^9/l$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest długotrwałe codzienne podawanie produktu. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę, w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak, by średnia liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki $\leq 2,4$ mln j. (24 µg)/kg mc./dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 24 µg/kg mc./dobę u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 0,1 mln j. (1 µg)/kg mc./dobę, podawana codziennie i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j. (4 µg)/kg mc./dobę. Lek należy podawać do czasu, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). W badaniach klinicznych u >90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów (<10%) w celu odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę.

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku umożliwiającą utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j. (300 µg)/dobę. Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości $2,0 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j. (300 µg)/dobę przez 1 do 7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej $2,0 \times 10^9/l$, a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ może być konieczne długotrwałe podawanie produktu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, ale nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących tej grupy pacjentów, z tego powodu nie jest możliwe podanie specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u osób z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu.

Stosowanie u dzieci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN) i nowotworem złośliwym

W badaniach klinicznych 65% pacjentów leczonych z powodu SCN było w wieku poniżej 18 lat. Udowodniono skuteczność leczenia w tej grupie wiekowej, zawierającej głównie pacjentów z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i u dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

Sposób podawania

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu w roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody, pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że infuzja dożylna może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 230 mikrogramów/m² pc./dobę (4,0 do 8,4 mikrogramów/kg mc./dobę) podawaną podskórnie.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Filgrastym podawany jest w trwającej 30 minut infuzji dożylniej lub w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

Mobilizacja PBPC

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu, a następnie przeszczepieniu autologicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej zalecaną dawkę filgrastymu można podawać w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej lub w codziennych pojedynczych wstrzyknięciach podskórnych przez 5 do 7 kolejnych dni. Przed podaniem w postaci infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

Ciężka przewlekła neutropenia (SCN) i zakażenie wirusem HIV

Podanie podskórne.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania.

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią (zespołem Kostmanna) z zaburzeniami cytogenetycznymi.

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w reakcje anafilaktyczne, występujące po rozpoczęciu lub podczas leczenia. U pacjentów z klinicznie istotną nadwrażliwością należy trwale zaprzestać podawania filgrastymu. Nie należy podawać filgrastymu pacjentom z nadwrażliwością na pegfilgrastym lub filgrastym w wywiadzie.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich białek leczniczych, możliwe jest wystąpienie immunogenności. Częstość powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko filgrastymowi jest ogólnie mała. Jak w przypadku wszystkich biologicznych produktów leczniczych, spodziewane jest powstanie przeciwciał wiążących; jednak, jak dotąd nie zaobserwowano, aby miały właściwości neutralizujące.

Wzrost komórek nowotworowych

G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działanie można zaobserwować *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone.

Nie zaleca się stosowania filgrastymu w tych chorobach. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ze względu na ograniczone dane, dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML), podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność podawania filgrastymu *de novo* u pacjentów w wieku <55 lat z ostrą białaczką szpikową i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17) i inv(16)] nie zostały ustalone.

Inne szczególne środki ostrożności

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami przebiegającymi z osteoporozą, otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy, może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Po podaniu G-CSF zgłaszano rzadko (>0,01% i <0,1%) działania niepożądane dotyczące płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc. Zwiększone ryzyko może być u pacjentów z występującymi niedawno naciekami w płucach lub zapaleniem płuc. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi, świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano występowanie zespołu przesiąkania włośniczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS), charakteryzującego się takimi objawami, jak niedociśnienie tętnicze, hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi. Pacjentów, u których występują objawy zespołu przesiąkania włośniczek należy ściśle kontrolować oraz rozpocząć standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Leukocytoza

Liczba białych krwinek (WBC) obserwowana u mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę), wynosiła $100 \times 10^9/l$ lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $50 \times 10^9/l$ po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, produkt należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $>70 \times 10^9/l$.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapeutyku

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapeutyki w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości, wywołanych stosowaniem chemioterapeutyków o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapeutyku (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego chemioterapeutykami, o których wiadomo, że wywołują ciężką trombocytopenię.

Wykazano, że zastosowanie PBPC zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Powiększenie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano niezbyt częste przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. Osoby, które otrzymują filgrastym i zgłaszają ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku, należy zbadać w celu wykrycia powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Inne szczególne środki ostrożności

Działanie filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych nie zostało zbadane. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów neutrofilów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, bądź u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

Wpływ filgrastymu na GvHD nie został określony.

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym gromadzeniem znacznika w obrazowaniu kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34⁺ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji dla każdego pacjenta należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia.

Wczesniejsze stosowanie leków cytotoksycznych

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiająca uzyskanie zalecanego minimalnego uzysku komórek ($2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc.) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Takie leki, jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych, mogą zmniejszać uzysk tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczepienie komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapeutyku w dużych dawkach. Jeśli uzysk komórek progenitorowych jest niewystarczający, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

Ocena uzysku komórek progenitorowych

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek CD34⁺ metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek oparte na wynikach badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34⁺ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnego uzysku $2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie większej liczby komórek wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją.

Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych, zwracając szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu nie zostały ocenione u zdrowych dawców w wieku <16 lat lub >60 lat.

U 35% analizowanych pacjentów obserwowano przemijającą trombocytopenię (płytki krwi $<100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $<50 \times 10^9/l$, co przypisywano zabiegowi leukaferazy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferazy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ przed wykonaniem leukaferazy; w zasadzie leukaferazy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $<75 \times 10^9/l$.

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy.

Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości $>70 \times 10^9/l$.

Dawców otrzymujących G-CSF w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy wartości parametrów hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przemijające zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane.

Trwa długoterminowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i kontrolowanie dawców komórek macierzystych, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku.

Po zastosowaniu G-CSF u zdrowych dawców (i pacjentów) obserwowano często, choć na ogół przebiegające bezobjawowo, powiększenie śledziona oraz bardzo rzadko pęknięcie śledziona. Niektóre przypadki pęknięć śledziona były śmiertelne. Dlatego należy starannie kontrolować wielkość śledziona (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziona u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części barku.

Po wprowadzeniu do obrotu innych produktów leczniczych zawierających filgrastym bardzo rzadko notowano u zdrowych dawców działania niepożądane, dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). Jeśli są spodziewane lub potwierdzone działania niepożądane dotyczące płuc, należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

Szczególne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem
Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC, a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego – ryzykiem ostrej i przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD).

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $<100 \times 10^9/l$ należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniach klinicznych z udziałem leczonych filgrastymem pacjentów z SCN, odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści, związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać, jeśli wystąpi MDS lub białaczka. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Powiększenie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano niezbyt częste przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. Osoby, które otrzymują filgrastym i zgłaszają ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku, należy zbadać w celu wykrycia powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Inne szczególne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Powiększenie śledziony jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u 31% pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a następnie osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające do wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz lub białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować całkowitą liczbę neutrofilów (ANC), zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC oznaczać co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas przerywanego stosowania dawek wynoszących 30 mln j. (300 µg) filgrastymu na dobę, mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

Ryzyko związane ze zwiększaniem dawek leków mielosupresyjnych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości, wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Z uwagi na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby produktów podczas leczenia filgrastymem, u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być spowodowana naciekania szpiku przez zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak kompleks *Mycobacterium avium* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono dobrze wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny.

Powiększenie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano niezbyt częste przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. Osoby, które otrzymują filgrastym i zgłaszają ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku, należy zbadać w celu wykrycia powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Substancje pomocnicze

Nivestim zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego. Produkt zawiera także mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu podawanego w tym samym dniu, co chemioterapia mielosupresyjna, nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed rozpoczęciem do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do pogłębienia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Ponieważ lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów, dlatego może on nasilać działanie filgrastymu. Mimo że nie przeprowadzono jeszcze oficjalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. U królików stwierdzono zwiększenie częstości utraty zarodka przy dużej wielokrotności ekspozycji klinicznej i występowaniu działania toksycznego u matki (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy filgrastym przenika do mleka kobiecego, z tego względu nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie filgrastymu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Filgrastym nie wpływał na zdolność do reprodukcji ani na płodność u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Filgrastym wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych Nivestim podawano 183 pacjentom z nowotworem złośliwym i 96 zdrowym ochotnikom. Profil bezpieczeństwa filgrastymu obserwowany w tych badaniach klinicznych był zgodny z profilem bezpieczeństwa produktu referencyjnego, używanego w tych badaniach.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym najczęstszym działaniem niepożądanym, przypisywanym leczeniu filgrastymem, podawanym w zalecanych dawkach, był lekki lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy, występujący u 10% pacjentów oraz silny ból mięśniowo-szkieletowy występujący u 3% pacjentów.

Zgłaszano również występowanie choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. Graft versus Host Disease, GvHD) (patrz poniżej).

Podczas mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był przemijający ból mięśniowo-szkieletowy o małym lub umiarkowanym nasileniu. U dawców obserwowano leukocytozę, a po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy obserwowano u nich także przemijającą małopłytkowość. Zgłaszano także przypadki powiększenia śledziona oraz pęknięcia śledziona. Niektóre przypadki pęknięcia śledziona były zakończone zgonem.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, przypisywanymi filgrastymowi, były ból kości, uogólnione bóle mięśniowo-szkieletowe oraz powiększenie śledziona.

U pacjentów z nowotworem złośliwym, poddawanych chemioterapii i u zdrowych dawców, poddawanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej po podaniu czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF) notowano niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) występowanie zespołu przesiąkania włośniczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS), który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia (patrz poniżej i punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem HIV jedynymi działaniami niepożądanymi, konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu, były bóle mięśniowo-szkieletowe, przeważnie lekki do umiarkowanego ból kości oraz ból mięśni. Częstość występowania tych działań była podobna do częstości notowanej w grupie pacjentów z nowotworem złośliwym.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Na podstawie opublikowanych informacji podczas leczenia filgrastymem odnotowano następujące działania niepożądane i częstości ich występowania.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następującą częstość występowania:

bardzo często: $\geq 1/10$

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Pacjenci z nowotworem złośliwym

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności LDH, stężenia kwasu moczowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zespół przesiąkania włóściczek
	Rzadko	Zaburzenia naczyniowe, angiopatia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, ból gardła
	Bardzo rzadko	Nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty
	Często	Zaparcie, jadłowstręt, biegunka, zapalenie błony śluzowej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności GGT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, wysypka skórna
	Bardzo rzadko	Zespół Sweeta, zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy
	Bardzo rzadko	Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, uogólnione osłabienie
	Niezbyt często	Niespecyficzne dolegliwości bólowe
	Bardzo rzadko	Reakcja alergiczna

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukocytoza,

		trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności LDH
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności AspAT, hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zespół przesiąkania włóściczek
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Niezbyt często	Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ciężka reakcja alergiczna

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość, powiększenie śledziony
	Często	Trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności LDH, hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Często	Osteoporoza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Krwimocz, białkomocz

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zaburzenia śledziony
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących G-CSF po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego zgłaszano chorobę GvHD oraz zgony pacjentów (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o występowaniu zespołu przesiąkania włóściczek po zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów. Występował on na ogół u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, z posocznicą, u pacjentów otrzymujących wielolekową chemioterapię lub poddawanych aferezie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworem złośliwym

Ból mięśniowo-szkieletowy na ogół można opanować za pomocą standardowych leków przeciwbólowych. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia układu moczowego, zwłaszcza lekki lub umiarkowany ból podczas oddawania moczu.

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z cytotoksyczną chemioterapią. Do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów otrzymujących filgrastym i chemioterapię oraz placebo i chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i niespecyficzne dolegliwości bólowe.

Po zastosowaniu filgrastymu w zalecanych dawkach odpowiednio u około 50%, 35%, 25% i 10% pacjentów wystąpiło przemijające, zależne od dawki oraz zazwyczaj lekkie lub umiarkowane zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej, stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności gamma-glutamylotransferazy.

Sporadycznie zgłaszano przemijające obniżenie się ciśnienia tętniczego krwi, bez konieczności leczenia klinicznego.

U pacjentów otrzymujących chemioterapeutyki w dużych dawkach, przed autologicznym przeszczepieniem szpiku kostnego, zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów. Zależność przyczynowa z filgrastymem nie została ustalona.

U pacjentów leczonych filgrastymem notowano bardzo rzadko zapalenie naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym nie jest znany.

Sporadycznie donoszono o występowaniu zespołu Sweeta (ostra dermatoza z gorączką). Ponieważ jednak u znacznego odsetka tych pacjentów występowała białaczka, której związek z występowaniem zespołu Sweeta jest znany, zależność przyczynowa z leczeniem filgrastymem nie została ustalona.

W pojedynczych przypadkach obserwowano zaostrzenie się reumatoidalnego zapalenia stawów.

Zgłaszano występowanie rzadkich działań niepożądanych na płuca, w tym śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS, ang. adult respiratory distress syndrome), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne. U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje typu alergicznego, w tym anafilaksję, wysypkę skórą, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową notowano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych (patrz punkt 4.4). Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to „niezbyt często”.

U pacjentów z rakiem leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki rzekomej dny moczanowej.

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

U 41% dawców obserwowano leukocytozę (białe krwinki $>50 \times 10^9/l$), a przemijająca trombocytopenia (płytki krwi $<100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy wystąpiła u 35% dawców.

U zdrowych dawców otrzymujących filgrastym notowano przemijające niewielkie zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, AspAT oraz stężenia kwasu moczowego; działania te nie miały następstw klinicznych.

Bardzo rzadko obserwowano nasilenie się objawów zapalenia stawów.

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie objawów sugerujących ciężkie reakcje alergiczne.

W badaniach z udziałem dawców PBPC zgłaszano występowanie bólu głowy, uważanego za wywołany przez filgrastym.

Po zastosowaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe, przypadki powiększenia się śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców, otrzymujących inne produkty lecznicze zawierające filgrastym, występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność, hipoksja) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

U pacjentów z SCN zgłaszano występowanie działań niepożądanych, związanych z leczeniem filgrastymem, a częstość występowania niektórych z tych działań zmniejszała się w miarę upływu czasu.

Do innych obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, w nielicznych przypadkach postępujące, oraz trombocytopenia. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie bólu głowy i biegunki, zazwyczaj u mniej niż 10% pacjentów. Donoszono również o występowaniu niedokrwistości i krwawienia z nosa.

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy alkalicznej, bez objawów klinicznych. Odnotowano również przemijające, umiarkowane zmniejszenie stężenia glukozy we krwi nie na czczo.

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u $<2\%$ pacjentów z SCN należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Podczas długotrwałego stosowania, u 2% pacjentów z SCN zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Odnotowano bardzo niewiele przypadków białkomoczu lub krwimoczu.

Pacjenci z HIV

U $<3\%$ pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony.

We wszystkich przypadkach badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, co sugeruje brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym stale

zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia w populacji dorosłych.
Brak wystarczających danych do dalszej oceny stosowania filgrastymu u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z młodszymi dorosłymi (w wieku >18 lat) pacjentami otrzymującymi chemioterapię cytotoksyczną, a doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w reakcji na leczenie między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi dorosłymi pacjentami. Brak wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zatwierdzonych wskazaniach do stosowania filgrastymu.

Dzieci i młodzież z SCN

Zgłaszano przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią, leczonych przewlekłe filgrastymem. Ich częstość szacowana na podstawie danych z badań klinicznych to "często".

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono jakie działanie występuje po przedawkowaniu filgrastymu.

Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% zmniejszenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie normalizację w ciągu 1-7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02.

Nivestim jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowa informacja jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Nivestim zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby granulocytów eozynochłonnych i bazofilów w stosunku wartości początkowych; u niektórych z tych pacjentów przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów zależy od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, poprzedzającemu przeszczepienie szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki progenitorowe krwi obwodowej (PBPC) można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas występowania ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność przetoczenia płytek krwi.

U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych za pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiała istotne skrócenie czasu samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. treatment related mortality, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów alogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM Po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego					
Publikacja	Czas trwania badania	N	Ostra GvHD stopnia II-IV	Przewlekła 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)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2004)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)
^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF.					
^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie.					

Przed alogenicznym przeszczepem PBPC, u większości dawców stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC umożliwia pobranie po dwóch leukafarezach 4×10^6 komórek CD34⁺/kg mc. biorcy. Zdrowi dawcy otrzymują dawkę 10 µg/kg mc./dobę podawaną podskórnie przez 4-5 kolejnych dni.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów, dorosłych lub dzieci, z ciężką przewlekłą neutropenią (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujący się wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem HIV powoduje utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów, umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów na to, by u pacjentów z zakażeniem HIV, leczonych filgrastymem, występowało nasilenie replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające ludzkie komórki śródbłonna.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Nivestim oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy u pacjentów z rakiem piersi. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy produktem Nivestim a produktem referencyjnym w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanym, otwartym, kontrolowanym produktem porównawczym, podwójnie skrzyżowanym badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki, z udziałem 46 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym, profil farmakokinetyczny produktu Nivestim był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego. W innym randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym produktem porównawczym, podwójnie skrzyżowanym badaniu z zastosowaniem dawki wielokrotnej, z udziałem 50 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym profil farmakokinetyczny produktu Nivestim był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową, zarówno po podaniu podskórnym, jak i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens - około 0,6 ml/min/kg. Wlew ciągły filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wysokością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego czy lek podaje się dożylnie czy podskórnym. Po podskórnym podaniu zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/ml przez 8-6 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności filgrastymu po podaniu wielokrotnym przez okres do 1 roku potwierdziły oczekiwane działania farmakologiczne, w tym zwiększenie liczby krwinek białych, rozrost elementów krwiotwórczych szpiku kostnego, hematopoezę pozaszpikową oraz powiększenie śledziony. Zmiany te były przemijające po przerwaniu leczenia.

Wpływ filgrastymu na rozwój prenatalny badano u szczurów i królików. Dożylne podanie filgrastymu (80 µg/kg mc./dobę) królikom w okresie organogenezy powodowało działanie toksyczne u matki, obserwowano zwiększenie częstości spontanicznych poronień oraz poimplantacyjnej utraty płodów i zmniejszenie średniej liczby żywych płodów w miocie oraz masy płodów.

Na podstawie danych zgłoszonych dla innego produktu filgrastymu, podobne wyniki oraz zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych płodu obserwowano podczas stosowania dawek toksycznych dla matki, wynoszących 100 µg/kg/dobę, co odpowiadało ekspozycji ogólnoustrojowej około 50-90 razy większej od ekspozycji obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną 5 µg/kg/dobę. W tym badaniu nie obserwowano działania toksycznego na zarodki i płody po podaniu dawek 10 µg/kg/dobę, co odpowiada ogólnoustrojowej ekspozycji około 3-5 razy większej od ekspozycji obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną.

W badaniach u ciężarnych szczurów nie obserwowano działania toksycznego na matki i płody po podaniu dawek do 575 µg/kg/dobę. U potomstwa samic szczurów, którym podawano filgrastym w

okresie okołoporodowym i podczas laktacji, obserwowano opóźnienie w różnicowaniu zewnętrznym i opóźnienie wzrostu ($\geq 20 \mu\text{g/kg/dobę}$) oraz nieznaczne zmniejszenie przeżywalności ($100 \mu\text{g/kg/dobę}$).

Nie obserwowano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy, lodowaty
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie rozcieńczać produktu Nivestim roztworami chlorku sodu.

Rozcieńczony filgrastym może się adsorbować na szkle i materiałach z plastiku, chyba że jest rozcieńczony roztworem glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi lekami, oprócz podanych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Ampułkostrzykawka
30 miesięcy.

Po rozcieńczeniu

Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C . Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik odpowiada za warunki oraz czas przechowywania, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C , chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przypadkowe narażenie na działanie temperatur zamrażania do 24 godzin nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Nivestim. Zamrożoną ampułkostrzykawkę można rozmrozić, a następnie przechowywać w lodówce w celu przyszłego zastosowania. **NIE STOSOWAĆ** produktu Nivestim, jeśli narażenie na działanie temperatur zamrażania było dłuższe niż 24 godziny lub jeśli produkt był zamrażany więcej niż raz.

W czasie okresu ważności, w celu zastosowania ambulatoryjnego produktu można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 7 dni. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (ze szkła typu I), z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę, zawierająca $0,2 \text{ ml}$ roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Wielkość opakowania: 1, 5 lub 10 ampułkostrzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W razie konieczności Nivestim można rozcieńczać w roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Nie zaleca się nigdy rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j. (2 µg) na ml.

Przed zastosowaniem należy skontrolować wygląd roztworu. Tylko klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek, nadają się do użytku.

Przed podaniem pacjentom leczonym filgrastymem w rozcieńczeniu do stężenia poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, by uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml.

Przykład. Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 20% roztworu ludzkiej albuminy.

Po rozcieńczeniu w roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%), filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami z plastiku, w tym z polichlorkiem winylu (PCW), poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Nivestim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, strzykawki z produktem Nivestim przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Wielka Brytania
Tel: + 44 (0) 1628 515500
Fax: + 44 (0) 1628 829827

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 czerwca 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 maj 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nivestim, 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) [600 mikrogramów (μg)] filgrastymu*.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 30 mln j. (300 μg) filgrastymu w 0,5 ml roztworu (0,6 mg/ml).

* rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), wytwarzany przez *Escherichia coli* (BL21) techniką rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji (wstrzyknięcie lub infuzja).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Filgrastym jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących ustaloną chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i u dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Filgrastym jest wskazany w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U pacjentów, dzieci lub dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Filgrastym jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC mniejsze lub równe $1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, mającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, mającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Dawkowanie

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii lekami cytotoksycznymi.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofilów. Jednak, aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów nie jest zalecane.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę

Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej oraz co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru liczby neutrofilów, dobową dawkę filgrastymu należy dobrać w zależności od zmiany liczby neutrofilów, według następującego schematu:

Liczba neutrofilów	Dostosowanie dawki filgrastymu
ANC >1,0 × 10 ⁹ /l przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć do 0,5 mln j./kg mc./dobę
Następnie, jeśli ANC pozostaje >1,0 × 10 ⁹ /l przez następne 3 dni	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do <1,0 × 10 ⁹ /l w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

Mobilizacja PBPC

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (PBPC) u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii wynosi 1,0 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę, przez 5 do 7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferozy: jeden lub dwa zabiegi leukaferozy w dniach 5. i 6. są często wystarczające.

W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferozy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferozy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie, począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i powrotu liczby

neutrofilów do wartości prawidłowych. Leukaferezę należy wykonać w okresie, gdy ANC wzrosło z $<0,5 \times 10^9/l$ do $>5,0 \times 10^9/l$. U pacjentów, którzy nie otrzymywali w przeszłości intensywnej chemioterapii, często wystarcza jednorazowa leukafereza. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferezy.

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (PBPC) u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem komórek progenitorowych krwi obwodowej

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego w dawce $10 \mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{dobę}$ przez 4 do 5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować do dnia 6., jeśli jest to konieczne, tak, by możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34^+ /kg masy ciała biorcy.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Neutropenia wrodzona

Zalecana dawka początkowa wynosi $1,2 \text{ mln j. } (12 \mu\text{g})/\text{kg mc.}/\text{dobę}$, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna

Zalecana dawka początkowa wynosi $0,5 \text{ mln j. } (5 \mu\text{g})/\text{kg mc.}/\text{dobę}$, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki

Filgrastym należy podawać codziennie, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym $1,5 \times 10^9/l$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest długotrwałe codzienne podawanie produktu. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę, w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak by średnia liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki $\leq 2,4 \text{ mln j. } (24 \mu\text{g})/\text{kg mc.}/\text{dobę}$. Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania filgrastymu w dawce większej niż $24 \mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{dobę}$ u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi $0,1 \text{ mln j. } (1 \mu\text{g})/\text{kg mc.}/\text{dobę}$ podawana codziennie i może być zwiększona maksymalnie do $0,4 \text{ mln j. } (4 \mu\text{g})/\text{kg mc.}/\text{dobę}$. Lek należy podawać do czasu, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). W badaniach klinicznych u $>90\%$ pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów ($<10\%$) w celu odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do $1,0 \text{ mln j. } (10 \mu\text{g})/\text{kg mc.}/\text{dobę}$.

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku umożliwiającą utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę $30 \text{ mln j. } (300 \mu\text{g})/\text{dobę}$. Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości $2,0 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki $30 \text{ mln j. } (300 \mu\text{g})/\text{dobę}$ przez 1 do 7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej $2,0 \times 10^9/l$, a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ może być konieczne długotrwałe podawanie produktu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, ale nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących tej grupy pacjentów, z tego powodu nie jest możliwe podanie specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u osób z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu.

Stosowanie u dzieci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN) i nowotworem złośliwym

W badaniach klinicznych 65% pacjentów leczonych z powodu SCN było w wieku poniżej 18 lat. Udowodniono skuteczność leczenia w tej grupy wiekowej, zawierającej głównie pacjentów z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i u dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

Sposób podawania

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu w roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody, pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że infuzja dożylna może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 230 mikrogramów/m² pc./dobę (4,0 do 8,4 mikrogramów/kg mc./dobę) podawaną podskórnie.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Filgrastym podawany jest w trwającej 30 minut infuzji dożylniej lub w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

Mobilizacja PBPC

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu, a następnie przeszczepieniu autologicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej zalecaną dawkę filgrastymu można podawać w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej lub w codziennych pojedynczych wstrzyknięciach podskórnych przez 5 do 7 kolejnych dni. Przed podaniem w postaci infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

Ciężka przewlekła neutropenia (SCN) i zakażenie wirusem HIV

Podanie podskórne.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania.

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią (zespołem Kostmanna) z zaburzeniami cytogenetycznymi.

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w reakcje anafilaktyczne, występujące po rozpoczęciu lub podczas leczenia. U pacjentów z klinicznie istotną nadwrażliwością należy trwale zaprzestać podawania filgrastymu. Nie należy podawać filgrastymu pacjentom z nadwrażliwością na pegfilgrastym lub filgrastym w wywiadzie.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich białek leczniczych, możliwe jest wystąpienie immunogenności. Częstość powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko filgrastymowi jest ogólnie mała. Jak w przypadku wszystkich biologicznych produktów leczniczych, spodziewane jest powstanie przeciwciał wiążących; jednak, jak dotąd nie zaobserwowano, aby miały właściwości neutralizujące.

Wzrost komórek nowotworowych

G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działanie można zaobserwować *in vitro* w przypadku do niektórych komórek pozaszpikowych.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone.

Nie zaleca się stosowania filgrastymu w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ze względu na ograniczone dane, dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML), podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność podawania filgrastymu *de novo* u pacjentów w wieku <55 lat z ostrą białaczką szpikową i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21),t(15;17) i inv(16)] nie zostały ustalone.

Inne szczególne środki ostrożności

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami przebiegającymi z osteoporozą, otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Po podaniu G-CSF zgłaszano rzadko (>0,01% i <0,1%) działania niepożądane dotyczące płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc. Zwiększone ryzyko może być u pacjentów z występującymi niedawno naciekami w płucach lub zapaleniem płuc. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi, świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano występowanie zespołu przesiąkania włóśniczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS), charakteryzującego się takimi objawami, jak niedociśnienie tętnicze, hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi. Pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przesiąkania włóśniczek należy ściśle kontrolować oraz rozpocząć standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Leukocytoza

Liczba białych krwinek (WBC) obserwowana u mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) wynosiła $100 \times 10^9/l$ lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $50 \times 10^9/l$ po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, produkt należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $>70 \times 10^9/l$.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapeutyku

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapeutyki w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości, wywołanych stosowaniem chemioterapeutyków o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapeutyku (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego chemioterapeutykami, o których wiadomo, że wywołują ciężką trombocytopenię.

Wykazano, że zastosowanie PBPC zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Powiększenie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano niezbyt częste przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. Osoby, które otrzymują filgrastym i zgłaszają ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy zbadać w celu wykrycia powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Inne szczególne środki ostrożności

Działanie filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych nie zostało zbadane. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów neutrofilów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, bądź u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

Wpływ filgrastymu na GvHD nie został określony.

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym gromadzeniem znacznika w obrazowaniu kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34⁺ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji dla każdego pacjenta należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia.

Wczesniejsze stosowanie leków cytotoksycznych

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiająca uzyskanie zalecanego minimalnego uzysku komórek ($2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc.) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Takie leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych mogą zmniejszać uzysk tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczepienie komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapeutyku w dużych dawkach. Jeśli uzysk komórek progenitorowych jest niewystarczający, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

Ocena uzysku komórek progenitorowych

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek CD34⁺ metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek oparte na wynikach badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34⁺ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnego uzysku $2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie większej liczby komórek, wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją.

Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych, zwracając szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu nie zostały ocenione u zdrowych dawców w wieku <16 lat lub >60 lat.

U 35% analizowanych pacjentów obserwowano przemijającą trombocytopenię (płytki krwi $100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $50 \times 10^9/l$, co przypisywano zabiegowi leukaferazy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferazy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $100 \times 10^9/l$ przed wykonaniem leukaferazy; w zasadzie leukaferazy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $75 \times 10^9/l$.

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy.

Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości $70 \times 10^9/l$.

Dawców otrzymujących G-CSF w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy wartości parametrów hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przemijające zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane.

Trwa długoterminowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i kontrolowanie dawców komórek macierzystych, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku.

Po zastosowaniu G-CSF u zdrowych dawców (i pacjentów) obserwowano często, choć na ogół przebiegające bezobjawowo powiększenie śledziony oraz bardzo rzadko pęknięcie śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne. Dlatego należy starannie kontrolować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części barku.

Po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających filgrastym bardzo rzadko notowano u zdrowych dawców działania niepożądane, dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). Jeśli są spodziewane lub potwierdzone działania niepożądane dotyczące płuc, należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

Szczególne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem
Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC, a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego - ryzykiem ostrej i przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD).

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $100 \times 10^9/l$ należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniach klinicznych z udziałem leczonych filgrastymem pacjentów z SCN, odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści, związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać, jeśli wystąpi MDS lub białaczka. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Powiększenie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano niezbyt częste przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. Osoby, które otrzymują filgrastym i zgłaszają ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy zbadać w celu wykrycia powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Inne szczególne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Powiększenie śledziony jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u 31% pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a następnie osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające do wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz lub białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować całkowitą liczbę neutrofilów (ANC), zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC oznaczać co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas przerywanego stosowania dawek wynoszących 30 mln j. (300 µg) filgrastymu na dobę, mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC

u danego pacjenta zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

Ryzyko związane ze zwiększaniem dawek leków mielosupresyjnych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości, wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Z uwagi na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby produktów podczas leczenia filgrastymem, u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być spowodowana naciekaniem szpiku przez zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak kompleks *Mycobacterium avium* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono dobrze wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny.

Powiększenie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano niezbyt częste przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. Osoby, które otrzymują filgrastym i zgłaszają ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku należy zbadać w celu wykrycia powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Substancje pomocnicze

Nivestim zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego. Produkt zawiera także mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu podawanego w tym samym dniu, co chemioterapia mielosupresyjna, nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed rozpoczęciem do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do pogłębienia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Ponieważ lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów, dlatego może on nasilać działanie filgrastymu. Mimo, że nie przeprowadzono jeszcze oficjalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. U królików stwierdzono zwiększenie częstości utraty zarodka przy dużej wielokrotności ekspozycji klinicznej i występowaniu działania toksycznego u matki (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy filgrastym przenika do mleka kobiecego, z tego względu nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie filgrastymu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Filgrastym nie wpływał na zdolność do reprodukcji ani na płodność u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Filgrastym wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych Nivestim podawano 183 pacjentom z nowotworem złośliwym i 96 zdrowym ochotnikom. Profil bezpieczeństwa filgrastymu obserwowany w tych badaniach klinicznych był zgodny z profilem bezpieczeństwa produktu referencyjnego, używanego w tych badaniach.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym najczęstszym działaniem niepożądanym, przypisywanym leczeniu filgrastymem, podawanym w zalecanych dawkach, był lekki lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy, występujący u 10% pacjentów oraz silny ból mięśniowo-szkieletowy występujący u 3% pacjentów.

Zgłaszano również występowanie choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. Graft versus Host Disease, GvHD) (patrz poniżej).

Podczas mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był przemijający ból mięśniowo-szkieletowy o małym lub umiarkowanym nasileniu. U dawców obserwowano leukocytozę, a po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy obserwowano u nich także przemijającą małopłytkowość. Zgłaszano także przypadki powiększenia śledziona oraz pęknięcia śledziona. Niektóre przypadki pęknięcia śledziona były zakończone zgonem.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, przypisywanymi filgrastymowi, były ból kości, uogólnione bóle mięśniowo-szkieletowe oraz powiększenie śledziona.

U pacjentów z nowotworem złośliwym, poddawanych chemioterapii i u zdrowych dawców, poddawanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej po podaniu czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF) notowano niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) występowanie zespołu przesiąkania włośniczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS), który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia (patrz poniżej i punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem HIV jedynymi działaniami niepożądanymi, konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu, były bóle mięśniowo-szkieletowe, przeważnie lekki do umiarkowanego ból kości oraz ból mięśni. Częstość

występowania tych działań była podobna do częstości notowanej w grupie pacjentów z nowotworem złośliwym.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Na podstawie opublikowanych informacji podczas leczenia filgrastymem odnotowano następujące działania niepożądane i częstości ich występowania.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następującą częstość występowania:

bardzo często: $\geq 1/10$

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Pacjenci z nowotworem złośliwym

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności LDH, stężenia kwasu moczowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zespół przesiąkania włóściczek
	Rzadko	Zaburzenia naczyniowe, angiopatia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, ból gardła
	Bardzo rzadko	Nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty
	Często	Zaparcie, jadłowstręt, biegunka, zapalenie błony śluzowej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności GGT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, wysypka skórna
	Bardzo rzadko	Zespół Sweeta, zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy
	Bardzo rzadko	Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, uogólnione osłabienie
	Niezbyt często	Niespecyficzne dolegliwości bólowe
	Bardzo rzadko	Reakcja alergiczna

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukocytoza, trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności LDH
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności AspAT, hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zespół przesiąkania włóściczek
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Niezbyt często	Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ciężka reakcja alergiczna

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość, powiększenie śledziony
	Często	Trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności LDH, hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Często	Osteoporoza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Krwimocz, białkomocz

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zaburzenia śledziony
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących G-CSF po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego zgłaszano chorobę GvHD oraz zgony pacjentów (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o występowaniu zespołu przesiąkania włóściczek po zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów. Występował on na ogół u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, z posocznicą, u pacjentów otrzymujących wielolekową chemioterapię lub poddawanych aferezie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworem złośliwym

Ból mięśniowo-szkieletowy na ogół można opanować za pomocą standardowych leków przeciwbólowych. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia układu moczowego, zwłaszcza lekki lub umiarkowany ból podczas oddawania moczu.

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z cytotoksyczną chemioterapią. Do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów otrzymujących filgrastym i chemioterapię oraz placebo i chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, jądłowstręt, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i niespecyficzne dolegliwości bólowe.

Po zastosowaniu filgrastymu w zalecanych dawkach odpowiednio u około 50%, 35%, 25% i 10% pacjentów wystąpiło przemijające, zależne od dawki oraz zazwyczaj lekkie lub umiarkowane zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej, stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności gamma-glutamylotransferazy.

Sporadycznie zgłaszano przemijające obniżenie się ciśnienia tętniczego krwi, bez konieczności leczenia klinicznego.

U pacjentów otrzymujących chemioterapeutyki w dużych dawkach, przed autologicznym przeszczepieniem szpiku kostnego, zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów. Zależność przyczynowa z filgrastymem nie została ustalona.

U pacjentów leczonych filgrastymem notowano bardzo rzadko zapalenie naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym nie jest znany.

Sporadycznie donoszono o występowaniu zespołu Sweeta (ostra dermatoza z gorączką). Ponieważ jednak u znacznego odsetka tych pacjentów występowała białaczka, której związek z występowaniem zespołu Sweeta jest znany, zależność przyczynowa z leczeniem filgrastymem nie została ustalona.

W pojedynczych przypadkach obserwowano zaostrzenie się reumatoidalnego zapalenia stawów.

Zgłaszano występowanie rzadkich działań niepożądanych na płuca, w tym śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS, ang. adult respiratory distress syndrome), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne. U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje typu alergicznego, w tym anafilaksję, wysypkę skórą, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową notowano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych (patrz punkt 4.4). Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to „niezbyt często”.

U pacjentów z rakiem leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki rzekomej dny moczanowej.

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

U 41% dawców obserwowano leukocytozę (białe krwinki $>50 \times 10^9/l$), a przemijająca trombocytopenia (płytki krwi $<100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy wystąpiła u 35% dawców.

U zdrowych dawców otrzymujących filgrastym notowano przemijające, niewielkie zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, AspAT oraz stężenia kwasu moczowego; działania te nie miały następstw klinicznych.

Bardzo rzadko obserwowano nasilenie się objawów zapalenia stawów.

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie objawów sugerujących ciężkie reakcje alergiczne.

W badaniach z udziałem dawców PBPC zgłaszano występowanie bólu głowy, uważanego za wywoływany przez filgrastym.

Po zastosowaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia się śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców, otrzymujących inne produkty lecznicze zawierające filgrastym, występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność, hipoksja) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

U pacjentów z SCN zgłaszano występowanie działań niepożądanych, związanych z leczeniem filgrastymem, a częstość występowania niektórych z tych działań zmniejszała się w miarę upływu czasu.

Do innych obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, w nielicznych przypadkach postępujące oraz trombocytopenia. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie bólu głowy i biegunki, zazwyczaj u mniej niż 10% pacjentów. Donoszono również o występowaniu niedokrwistości i krwawienia z nosa.

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy alkalicznej, bez objawów klinicznych. Odnotowano również przemijające, umiarkowane zmniejszenie stężenia glukozy we krwi nie na czczo.

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u $<2\%$ pacjentów z SCN należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Podczas długotrwałego stosowania, u 2% pacjentów z SCN zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Odnotowano bardzo niewiele przypadków białkomoczu lub krwimoczu.

Pacjenci z HIV

U $<3\%$ pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony.

We wszystkich przypadkach badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje

często u pacjentów z zakażeniem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, co sugeruje brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym stale zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia w populacji dorosłych.

Brak wystarczających danych do dalszej oceny stosowania filgrastymu u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z młodszymi dorosłymi (w wieku >18 lat) pacjentami otrzymującymi chemioterapię cytotoksyczną, a doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w reakcji na leczenie między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi dorosłymi pacjentami. Brak wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zatwierdzonych wskazaniach do stosowania filgrastymu.

Dzieci i młodzież z SCN

Zgłaszano przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią, leczonych przewlekłe filgrastymem. Ich częstość szacowana na podstawie danych z badań klinicznych to "często".

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono jakie działanie występuje po przedawkowaniu filgrastymu.

Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% zmniejszenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie normalizację w ciągu 1-7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Nivestim jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowa informacja jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Nivestim zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby granulocytów eozynochłonnych i bazofilów w stosunku do wartości początkowych; u niektórych z tych pacjentów

przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów zależy od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu poprzedzającemu przeszczepienie szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki progenitorowe krwi obwodowej (PBPC) można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas występowania ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność przetoczenia płytek krwi.

U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych za pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiło istotne skrócenie czasu samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego. W jednym retrospektywnym europejskim badaniu oceniającym zastosowanie G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami wskazano na zwiększenie ryzyka GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related mortality*, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów alogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM					
Po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego					
Publikacja	Czas trwania badania	N	Ostra GvHD stopnia II-IV	Przewlekła 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)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992-2002 _b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2004)	1995-2000 _b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)
^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF					
^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie					

Przed alogenicznym przeszczepem PBPC, u większości dawców stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC umożliwia pobranie po dwóch leukafarezach 4×10^6 komórek CD34⁺/kg mc. biorcy. Zdrowi dawcy otrzymują dawkę 10 µg/kg mc./dobę podawaną podskórną przez 4-5 kolejnych dni.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów, dorosłych lub dzieci, z ciężką przewlekłą neutropenią (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujący się wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem HIV powoduje utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów, umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów na to, by u pacjentów z zakażeniem HIV leczonych filgrastymem występowało nasilenie replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające ludzkie komórki śródbłonna.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Nivestim oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy u pacjentów z rakiem piersi. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy produktem Nivestim a produktem referencyjnym w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanym, otwartym, kontrolowanym produktem porównawczym, podwójnie skrzyżowanym badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki, z udziałem 46 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym, profil farmakokinetyczny produktu Nivestim był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego. W innym randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym produktem porównawczym, podwójnie skrzyżowanym badaniu z zastosowaniem dawki wielokrotnej, z udziałem 50 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym profil farmakokinetyczny produktu Nivestim był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową zarówno po podaniu podskórnym jak i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens - około 0,6 ml/min/kg. Wlew ciągły filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wysokością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego czy lek podaje się dożylnie czy podskórnym. Po podskórnym podaniu zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/ml przez 8-6 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności filgrastymu po podaniu wielokrotnym przez okres do 1 roku potwierdziły oczekiwane działania farmakologiczne, w tym zwiększenie liczby krwinek białych, rozrost elementów krwiotwórczych szpiku kostnego, hematopoezę pozaszpikową oraz powiększenie śledziona. Zmiany te były przemijające po przerwaniu leczenia.

Wpływ filgrastymu na rozwój prenatalny badano u szczurów i królików. Dożylnie podanie filgrastymu (80 µg/kg mc./dobę) królikom w okresie organogenezy powodowało działanie toksyczne u matki, obserwowano zwiększenie częstości spontanicznych poronień oraz poimplantacyjnej utraty płodów i zmniejszenie średniej liczby żywych płodów w miocie oraz masy płodów.

Na podstawie danych zgłoszonych dla innego produktu filgrastymu, podobne wyniki oraz zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych płodu obserwowano podczas stosowania dawek toksycznych dla matki, wynoszących 100 µg/kg/dobę, co odpowiadało ekspozycji ogólnoustrojowej około 50-90 razy większej od ekspozycji obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną 5 µg/kg/dobę. W tym badaniu nie obserwowano działania toksycznego na zarodki i płody po podaniu

dawkę 10 µg/kg/dobę, co odpowiada ogólnoustrojowej ekspozycji około 3-5 razy większej od ekspozycji obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną.

W badaniach u ciężarnych szczurów nie obserwowano działania toksycznego na matki i płody po podaniu dawek do 575 µg/kg/dobę. U potomstwa samic szczurów, którym podawano filgrastym w okresie okołoporodowym i podczas laktacji, obserwowano opóźnienie w różnicowaniu zewnętrznym i opóźnienie wzrostu (≥ 20 µg/kg/dobę) oraz nieznaczne zmniejszenie przeżywalności (100 µg/kg/dobę).

Nie obserwowano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów. Nie obserwowano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy, lodowaty
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno rozcieńczać produktu Nivestim roztworami chlorku sodu.

Rozcieńczony filgrastym może się adsorbować na szkle i materiałach z plastiku, chyba że jest rozcieńczony roztworem glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi lekami, oprócz podanych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Ampułkostrzykawka
30 miesięcy.

Po rozcieńczeniu

Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik odpowiada za warunki oraz czas przechowywania, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przypadkowe narażenie na działanie temperatur zamrażania do 24 godzin nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Nivestim. Zamrożoną ampułkostrzykawkę można rozmrozić, a następnie przechowywać w lodówce w celu przyszłego zastosowania. **NIE STOSOWAĆ** produktu Nivestim, jeśli narażenie na działanie temperatur zamrażania było dłuższe niż 24 godziny lub jeśli produkt był zamrażany więcej niż raz.

W czasie okresu ważności, w celu zastosowania ambulatoryjnego produktu można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 7 dni. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawką (ze szkła typu I), z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę, zawierająca 0,2 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
Wielkość opakowania: 1, 5 lub 10 ampułkostrzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W razie konieczności Nivestim można rozcieńczać w roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Nie zaleca się nigdy rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j. (2 µg) na ml.

Przed zastosowaniem należy skontrolować wygląd roztworu. Tylko klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku.

Przed podaniem pacjentom leczonym filgrastymem w rozcieńczeniu do stężenia poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, by uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml.

Przykład: Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 20% roztworu ludzkiej albuminy.

Po rozcieńczeniu w roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%), filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami z plastiku, w tym z polichlorkiem winylu (PCW), poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Nivestim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, strzykawkę z produktem Nivestim przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Wielka Brytania
Tel: + 44 (0) 1628 515500
Fax: + 44 (0) 1628 829827

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 czerwca 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 maj 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nivestim, 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 96 milionów jednostek (mln j.) [960 mikrogramów (μg)] filgrastymu*.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 48 mln j. (480 μg) filgrastymu w 0,5 ml roztworu (0,96 mg/ml).

* rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), wytwarzany przez *Escherichia coli* (BL21) techniką rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji (wstrzyknięcie lub infuzja).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Filgrastym jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących ustaloną chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i u dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Filgrastym jest wskazany w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U pacjentów, dzieci lub dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie filgrastymu jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Filgrastym jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC mniejsze lub równe $1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, mającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów

(G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, mającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Dawkowanie

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii lekami cytotoksycznymi.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofilów. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów nie jest zalecane.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę.

Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej oraz co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru liczby neutrofilów, dobową dawkę filgrastymu należy dobrać w zależności od zmian liczby neutrofilów, według następującego schematu:

Liczba neutrofilów	Dostosowanie dawki filgrastymu
ANC >1,0 × 10 ⁹ /l przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć do 0,5 mln j./kg mc./dobę
Następnie, jeśli ANC pozostaje >1,0 × 10 ⁹ /l przez następne 3 dni	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do <1,0 × 10 ⁹ /l w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

Mobilizacja PBPC

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (PBPC) u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznym komórek progenitorowych krwi obwodowej

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę, przez 5 do 7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferozy: jeden lub dwa zabiegi leukaferozy w dniach 5. i 6. są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferozy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferozy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie, począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i powrotu liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Leukaferozę należy wykonać w okresie, gdy ANC wzrośnie z <0,5 × 10⁹/l do >5,0 × 10⁹/l. U pacjentów, którzy nie otrzymywali w przeszłości intensywnej

chemioterapii, często wystarcza jednorazowa leukafereza. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (PBPC) u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem komórek progenitorowych krwi obwodowej

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego w dawce 10 µg/kg mc./dobę przez 4 do 5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować do dnia 6., jeśli jest to konieczne, tak, by możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Neutropenia wrodzona

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j. (12 µg)/kg mc./dobę, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki

Filgrastym należy podawać codziennie, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym $1,5 \times 10^9/l$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest długotrwałe codzienne podawanie produktu. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę, w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak by średnia liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki $\leq 2,4$ mln j. (24 µg)/kg mc./dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 24 µg/kg mc./dobę u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 0,1 mln j. (1 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j. (4 µg)/kg mc./dobę. Lek należy podawać do czasu, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). W badaniach klinicznych u >90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów (<10%) w celu odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę.

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku umożliwiającą utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j. (300 µg)/dobę. Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak, by utrzymywała się ona powyżej wartości $2,0 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j. (300 µg)/dobę przez 1 do 7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej $2,0 \times 10^9/l$, a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ może być konieczne długotrwałe podawanie produktu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, ale nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących tej grupy pacjentów, z tego powodu nie jest możliwe podanie specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u osób z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu.

Stosowanie u dzieci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN) i nowotworem złośliwym

W badaniach klinicznych 65% pacjentów leczonych z powodu SCN było w wieku poniżej 18 lat. Udowodniono skuteczność leczenia w tej grupie wiekowej, zawierającej głównie pacjentów z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i u dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

Sposób podawania

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu w roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody, pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że infuzja dożylna może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 230 mikrogramów/m² pc./dobę (4,0 do 8,4 mikrogramów/kg mc./dobę) podawaną podskórnie.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Filgrastym podawany jest w trwającej 30 minut infuzji dożylniej lub w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

Mobilizacja PBPC

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu, a następnie przeszczepieniu autologicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej zalecaną dawkę filgrastymu można podawać w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej lub w codziennych pojedynczych wstrzyknięciach podskórnych przez 5 do 7 kolejnych dni. Przed podaniem w postaci infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

Ciężka przewlekła neutropenia (SCN) i zakażenie wirusem HIV

Podanie podskórne.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania.

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią (zespołem Kostmanna) z zaburzeniami cytogenetycznymi.

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w reakcje anafilaktyczne, występujące po rozpoczęciu lub podczas leczenia. U pacjentów z klinicznie istotną nadwrażliwością należy trwale zaprzestać podawania filgrastymu. Nie należy podawać filgrastymu pacjentom z nadwrażliwością na pegfilgrastym lub filgrastym w wywiadzie.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich białek leczniczych, możliwe jest wystąpienie immunogenności. Częstość powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko filgrastymowi jest ogólnie mała. Jak w przypadku wszystkich biologicznych produktów leczniczych, spodziewane jest powstanie przeciwciał wiążących; jednak, jak dotąd nie zaobserwowano, aby miały właściwości neutralizujące.

Wzrost komórek nowotworowych

G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działanie można zaobserwować *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone.

Nie zaleca się stosowania filgrastymu w tych chorobach. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ze względu na ograniczone dane, dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML), podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność podawania filgrastymu *de novo* u pacjentów w wieku <55 lat z ostrą białaczką szpikową i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17) i inv(16)] nie zostały ustalone.

Inne szczególne środki ostrożności

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami przebiegającymi z osteoporozą, otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Po podaniu G-CSF zgłaszano rzadko (>0,01% i <0,1%) działania niepożądane dotyczące płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc. Zwiększone ryzyko może być u pacjentów z występującymi niedawno naciekami w płucach lub zapaleniem płuc. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi, świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano występowanie zespołu przesiąkania włóśniczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS), charakteryzującego się takimi objawami, jak niedociśnienie tętnicze, hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi. Pacjentów, u których występują objawy zespołu przesiąkania włóśniczek należy ściśle kontrolować oraz rozpocząć standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Leukocytoza

Liczba białych krwinek (WBC) obserwowana u mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę), wynosiła $100 \times 10^9/l$ lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $50 \times 10^9/l$ po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, produkt należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $>70 \times 10^9/l$.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapeutyku

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapeutyki w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości, wywołanych stosowaniem chemioterapeutyków o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapeutyku (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego chemioterapeutykami, o których wiadomo, że wywołują ciężką trombocytopenię.

Wykazano, że zastosowanie PBPC zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Powiększenie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano niezbyt częste przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. Osoby, które otrzymują filgrastym i zgłaszają ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku, należy zbadać w celu wykrycia powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Inne szczególne środki ostrożności

Działanie filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych nie zostało zbadane. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów neutrofilów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, bądź u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

Wpływ filgrastymu na GvHD nie został określony.

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym gromadzeniem znacznika w obrazowaniu kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34⁺ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji dla każdego pacjenta należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia.

Wczesniejsze stosowanie leków cytotoksycznych

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiająca uzyskanie zalecanego minimalnego uzysku komórek ($2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc.) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Takie leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych mogą zmniejszać uzysk tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczepienie komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapeutyku w dużych dawkach. Jeśli uzysk komórek progenitorowych jest niewystarczający, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

Ocena uzysku komórek progenitorowych

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek CD34⁺ metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek oparte na wynikach badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34⁺ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnego uzysku $2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie większej liczby komórek wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją.

Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych, zwracając szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu nie zostały ocenione u zdrowych dawców w wieku <16 lat lub >60 lat.

U 35% analizowanych pacjentów obserwowano przemijającą trombocytopenię (płytki krwi $<100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferozy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $<50 \times 10^9/l$, co przypisywano zabiegowi leukaferozy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferozy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ przed wykonaniem leukaferozy; w zasadzie leukaferozy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $<75 \times 10^9/l$.

Leukaferozy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy.

Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości $>70 \times 10^9/l$.

Dawców otrzymujących G-CSF w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy wartości parametrów hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przemijające zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane.

Trwa długoterminowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferozę prowadził systematyczną rejestrację i kontrolowanie dawców komórek macierzystych, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku.

Po zastosowaniu G-CSF u zdrowych dawców (i pacjentów) obserwowano często, choć na ogół przebiegające bezobjawowo powiększenie śledziona oraz bardzo rzadko pęknięcie śledziona. Niektóre przypadki pęknięć śledziona były śmiertelne. Dlatego należy starannie kontrolować wielkość śledziona (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziona u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części barku.

Po wprowadzeniu do obrotu innych produktów leczniczych zawierających filgrastym bardzo rzadko notowano u zdrowych dawców działania niepożądane, dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). Jeśli są spodziewane lub potwierdzone działania niepożądane dotyczące płuc, należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

Szczególne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem
Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC, a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego - ryzykiem ostrej i przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD).

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $<100 \times 10^9/l$ należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniach klinicznych z udziałem leczonych filgrastymem pacjentów z SCN odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści, związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać jeśli wystąpi MDS lub białaczka. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Powiększenie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano niezbyt częste przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. Osoby, które otrzymują filgrastym i zgłaszają ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku, należy zbadać w celu wykrycia powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Inne szczególne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Powiększenie śledziony jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u 31% pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a następnie osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające do wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz lub białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować całkowitą liczbę neutrofilów (ANC), zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC oznaczać co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas przerywanego stosowania dawek wynoszących 30 mln j. (300 µg) filgrastymu na dobę, mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

Ryzyko związane ze zwiększaniem dawek leków mielosupresyjnych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości, wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Z uwagi na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby produktów podczas leczenia filgrastymem, u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być spowodowana naciekaniem szpiku przez zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak kompleks *Mycobacterium avium* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono dobrze wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny.

Powiększenie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano niezbyt częste przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. Osoby, które otrzymują filgrastym i zgłaszają ból w lewej górnej części brzucha i (lub) w górnej części barku, należy zbadać w celu wykrycia powiększenia śledziony lub pęknięcia śledziony.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Substancje pomocnicze

Nivestim zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego. Produkt zawiera także mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu podawanego w tym samym dniu, co chemioterapia mielosupresyjna nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed rozpoczęciem do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do pogłębienia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Ponieważ lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów, dlatego może on nasilać działanie filgrastymu. Mimo że nie przeprowadzono jeszcze oficjalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. U królików stwierdzono zwiększenie częstości utraty zarodka przy dużej wielokrotności ekspozycji klinicznej i występowaniu działania toksycznego u matki (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy filgrastym przenika do mleka kobiecego, z tego względu nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie filgrastymu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Filgrastym nie wpływał na zdolność do reprodukcji ani na płodność u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Filgrastym wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych Nivestim podawano 183 pacjentom z nowotworem złośliwym i 96 zdrowym ochotnikom. Profil bezpieczeństwa filgrastymu obserwowany w tych badaniach klinicznych był zgodny z profilem bezpieczeństwa produktu referencyjnego, używanego w tych badaniach.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym najczęstszym działaniem niepożądanym, przypisywanym leczeniu filgrastymem, podawanym w zalecanych dawkach, był lekki lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy, występujący u 10% pacjentów oraz silny ból mięśniowo-szkieletowy występujący u 3% pacjentów.

Zgłaszano również występowanie choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. Graft versus Host Disease, GvHD) (patrz poniżej).

Podczas mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był przemijający ból mięśniowo-szkieletowy o małym lub umiarkowanym nasileniu. U dawców obserwowano leukocytozę, a po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy obserwowano u nich także przemijającą małopłytkowość. Zgłaszano także przypadki powiększenia śledziona oraz pęknięcia śledziona. Niektóre przypadki pęknięcia śledziona były zakończone zgonem.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, przypisywanymi filgrastymowi, były ból kości, uogólnione bóle mięśniowo-szkieletowe oraz powiększenie śledziona.

U pacjentów z nowotworem złośliwym, poddawanych chemioterapii i u zdrowych dawców, poddawanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej po podaniu czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF) notowano niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) występowanie zespołu przesiąkania włośniczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS), który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia (patrz poniżej i punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem HIV jedynymi działaniami niepożądanymi, konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu, były bóle mięśniowo-szkieletowe, przeważnie lekki do umiarkowanego ból kości oraz ból mięśni. Częstość występowania tych działań była podobna do częstości notowanej w grupie pacjentów z nowotworem złośliwym.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Na podstawie opublikowanych informacji podczas leczenia filgrastymem odnotowano następujące działania niepożądane i częstości ich występowania.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następującą częstość występowania:

bardzo często: $\geq 1/10$

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Pacjenci z nowotworem złośliwym

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności LDH, stężenia kwasu moczowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zespół przesiąkania włóściczek
	Rzadko	Zaburzenia naczyniowe, angiopatia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, ból gardła
	Bardzo rzadko	Nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty
	Często	Zaparcie, jadłowstręt, biegunka, zapalenie błony śluzowej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności GGT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, wysypka skórna
	Bardzo rzadko	Zespół Sweeta, zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy
	Bardzo rzadko	Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, uogólnione osłabienie
	Niezbyt często	Niespecyficzne dolegliwości bólowe
	Bardzo rzadko	Reakcja alergiczna

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukocytoza,

		trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności LDH
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności AspAT, hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zespół przesiąkania włóściczek
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Niezbyt często	Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ciężka reakcja alergiczna

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość, powiększenie śledziony
	Często	Trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności LDH, hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Często	Osteoporoza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Krwimocz, białkomocz

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zaburzenia śledziony
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących G-CSF po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego zgłaszano chorobę GvHD oraz zgony pacjentów (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o występowaniu zespołu przesiąkania włóścinek po zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów. Występował on na ogół u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, z posocznicą, u pacjentów otrzymujących wielolekową chemioterapię lub poddawanych aferezie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworem złośliwym

Ból mięśniowo-szkieletowy na ogół można opanować za pomocą standardowych leków przeciwbólowych. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia układu moczowego, zwłaszcza lekki lub umiarkowany ból podczas oddawania moczu.

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z cytotoksyczną chemioterapią. Do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów otrzymujących filgrastym i chemioterapię oraz placebo i chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i niespecyficzne dolegliwości bólowe.

Po zastosowaniu filgrastymu w zalecanych dawkach odpowiednio u około 50%, 35%, 25% i 10% pacjentów wystąpiło przemijające, zależne od dawki oraz zazwyczaj lekkie lub umiarkowane zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej, stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności gamma-glutamylotransferazy.

Sporadycznie zgłaszano przemijające obniżenie się ciśnienia tętniczego krwi, bez konieczności leczenia klinicznego.

U pacjentów otrzymujących chemioterapeutyki w dużych dawkach, przed autologicznym przeszczepieniem szpiku kostnego, zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów. Zależność przyczynowa z filgrastymem nie została ustalona.

U pacjentów leczonych filgrastymem notowano bardzo rzadko zapalenie naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym nie jest znany.

Sporadycznie donoszono o występowaniu zespołu Sweeta (ostra dermatoza z gorączką). Ponieważ jednak u znacznego odsetka tych pacjentów występowała białaczka, której związek z występowaniem zespołu Sweeta jest znany, zależność przyczynowa z leczeniem filgrastymem nie została ustalona.

W pojedynczych przypadkach obserwowano zaostrzenie się reumatoidalnego zapalenia stawów.

Zgłaszano występowanie rzadkich działań niepożądanych na płuca, w tym śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS, ang. adult respiratory distress syndrome), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne. U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje typu alergicznego, w tym anafilaksję, wysypkę skórą, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową notowano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych (patrz punkt 4.4). Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to „niezbyt często”.

U pacjentów z rakiem leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki rzekomej dny moczanowej.

Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

U 41% dawców obserwowano leukocytozę (białe krwinki $>50 \times 10^9/l$), a przemijająca trombocytopenia (płytki krwi $<100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy wystąpiła u 35% dawców.

U zdrowych dawców otrzymujących filgrastym notowano przemijające niewielkie zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, AspAT oraz stężenia kwasu moczowego; działania te nie miały następstw klinicznych.

Bardzo rzadko obserwowano nasilenie się objawów zapalenia stawów.

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie objawów sugerujących ciężkie reakcje alergiczne.

W badaniach z udziałem dawców PBPC zgłaszano występowanie bólu głowy, uważanego za wywołany przez filgrastym.

Po zastosowaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia się śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców, otrzymujących inne produkty lecznicze zawierające filgrastym występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność, hipoksja) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

U pacjentów z SCN zgłaszano występowanie działań niepożądanych, związanych z leczeniem filgrastymem, a częstość występowania niektórych z tych działań zmniejszała się w miarę upływu czasu.

Do innych obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, w nielicznych przypadkach postępujące oraz trombocytopenia. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie bólu głowy i biegunki, zazwyczaj u mniej niż 10% pacjentów. Donoszono również o występowaniu niedokrwistości i krwawienia z nosa.

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy alkalicznej, bez objawów klinicznych. Odnotowano również przemijające, umiarkowane zmniejszenie stężenia glukozy we krwi nie na czczo.

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u $<2\%$ pacjentów z SCN należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Podczas długotrwałego stosowania, u 2% pacjentów z SCN zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Odnotowano bardzo niewiele przypadków białkomoczu lub krwimoczu.

Pacjenci z HIV

U $<3\%$ pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony. We wszystkich przypadkach badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, co sugeruje brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym stale

zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia w populacji dorosłych.
Brak wystarczających danych do dalszej oceny stosowania filgrastymu u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z młodszymi dorosłymi (w wieku >18 lat) pacjentami otrzymującymi chemioterapię cytotoksyczną, a doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w reakcji na leczenie między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi dorosłymi pacjentami. Brak wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zatwierdzonych wskazaniach do stosowania filgrastymu.

Dzieci i młodzież z SCN

Zgłaszano przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią, leczonych przewlekłe filgrastymem. Ich częstość szacowana na podstawie danych z badań klinicznych to "często".

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono jakie działanie występuje po przedawkowaniu filgrastymu.

Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% zmniejszenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie normalizację w ciągu 1-7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Nivestim jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowa informacja jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Nivestim zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim wzroście liczby monocytów. U niektórych pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby granulocytów eozynochłonnych i bazofilów w stosunku do wartości początkowych; u niektórych z tych pacjentów przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów zależy od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów podawanych leczeniu mieloablacyjnemu poprzedzającemu przeszczepienie szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki progenitorowe krwi obwodowej (PBPC) można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas występowania ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność przetoczenia płytek krwi.

U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych za pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiała istotne skrócenie czasu samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu oceniającym zastosowanie G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami wskazano na zwiększenie ryzyka GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related mortality*, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów alogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM					
Po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego					
Publikacja	Czas trwania badania	N	Ostra GvHD stopnia II-IV	Przewlekła 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)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2004)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)
^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF					
^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie					

Przed alogenicznym przeszczepem PBPC, u większości dawców stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC umożliwia pobranie po dwóch leukafarezach 4×10^6 komórek CD34⁺/kg mc. biorcy. Zdrowi dawcy otrzymują dawkę 10 µg/kg mc./dobę podawaną podskórnie przez 4-5 kolejnych dni.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów, dorosłych lub dzieci, z ciężką przewlekłą neutropenią (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujący się wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem HIV powoduje utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów, umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów na to, by u pacjentów z zakażeniem HIV leczonych filgrastymem występowało nasilenie replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające ludzkie komórki śródbłonna.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Nivestim oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy u pacjentów z rakiem piersi. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy produktem Nivestim a produktem referencyjnym w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanym, otwartym, kontrolowanym produktem porównawczym, podwójnie skrzyżowanym badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki, z udziałem 46 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym, profil farmakokinetyczny produktu Nivestim był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego. W innym randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym produktem porównawczym, podwójnie skrzyżowanym badaniu z zastosowaniem dawki wielokrotnej, z udziałem 50 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym profil farmakokinetyczny produktu Nivestim był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową, zarówno po podaniu podskórnym jak i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens - około 0,6 ml/min/kg. Wlew ciągły filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wysokością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego czy lek podaje się dożylnie czy podskórnym. Po podskórnym podaniu zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/ml przez 8-6 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności filgrastymu po podaniu wielokrotnym przez okres do 1 roku potwierdziły oczekiwane działania farmakologiczne, w tym zwiększenie liczby krwinek białych, rozrost elementów krwiotwórczych szpiku kostnego, hematopoezę pozaszpikową oraz powiększenie śledziony. Zmiany te były przemijające po przerwaniu leczenia.

Wpływ filgrastymu na rozwój prenatalny badano u szczurów i królików. Dożylne podanie filgrastymu (80 µg/kg mc./dobę) królikom w okresie organogenezy powodowało działanie toksyczne u matki, obserwowano zwiększenie częstości spontanicznych poronień oraz poimplantacyjnej utraty płodów i zmniejszenie średniej liczby żywych płodów w miocie oraz masy płodów.

Na podstawie danych zgłoszonych dla innego produktu filgrastymu, podobne wyniki oraz zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych płodu obserwowano podczas stosowania dawek toksycznych dla matki, wynoszących 100 µg/kg/dobę, co odpowiadało ekspozycji ogólnoustrojowej około 50-90 razy większej od ekspozycji obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną 5 µg/kg/dobę. W tym badaniu nie obserwowano działania toksycznego na zarodki i płody po podaniu dawek 10 µg/kg/dobę, co odpowiada ogólnoustrojowej ekspozycji około 3-5 razy większej od ekspozycji obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną.

W badaniach u ciężarnych szczurów nie obserwowano działania toksycznego na matki i płody po podaniu dawek do 575 µg/kg/dobę. U potomstwa samic szczurów, którym podawano filgrastym w

okresie okołoporodowym i podczas laktacji, obserwowano opóźnienie w różnicowaniu zewnętrznym i opóźnienie wzrostu ($\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$) oraz nieznaczne zmniejszenie przeżywalności ($100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$).

Nie obserwowano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy, lodowaty
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno rozcieńczać produktu Nivestim roztworami chlorku sodu. Rozcieńczony filgrastym może się adsorbować na szkle i materiałach z plastiku, chyba że jest rozcieńczony roztworem glukozy do infuzji o stężeniu $50 \text{ mg}/\text{ml}$ (5%) (patrz punkt 6.6). Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi lekami, oprócz podanych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Ampułkostrzykawka
30 miesięcy.

Po rozcieńczeniu

Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C . Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik odpowiada za warunki oraz czas przechowywania, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C , chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w stanie schłodzonym (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przypadkowe narażenie na działanie temperatur zamrażania do 24 godzin nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Nivestim. Zamrożoną ampułkostrzykawkę można rozmrozić, a następnie przechowywać w lodówce w celu przyszłego zastosowania. NIE STOSOWAĆ produktu Nivestim, jeśli narażenie na działanie temperatur zamrażania było dłuższe niż 24 godziny lub jeśli produkt był zamrażany więcej niż jeden raz.

W czasie okresu ważności, w celu zastosowania ambulatoryjnego produktu można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 7 dni. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (ze szkła typu I), z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę, zawierająca $0,2 \text{ ml}$ roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Wielkość opakowania: 1, 5 lub 10 ampułkostrzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W razie konieczności Nivestim można rozcieńczać w roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Nie zaleca się nigdy rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j. (2 µg) na ml.

Przed zastosowaniem należy skontrolować wygląd roztworu. Tylko klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku.

Przed podaniem pacjentom leczonym filgrastymem w rozcieńczeniu do stężenia poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, by uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml.

Przykład: Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 20% roztworu ludzkiej albuminy.

Po rozcieńczeniu w roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%), filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami z plastiku, w tym z polichlorkiem winylu (PCW), poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Nivestim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, strzykawki z produktem Nivestim przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Wielka Brytania
Tel: + 44 (0) 1628 515500
Fax: + 44 (0) 1628 829827

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 czerwca 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 maj 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I)
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
Prigorje Brdovečko
Chorwacja

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany receptę do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać corocznie do momentu odnowienia.

W razie pokrywania się dat przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nivestim, 12 mln j./0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda ampułkostrzykawka zawiera 12 milionów jednostek (mln j.) (120 mikrogramów) filgrastymu w 0,2 ml roztworu (0,6 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy, lodowaty, sodu wodorotlenek, polisorbitat 80, sorbitol (E420) i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje: patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
1 ampułkostrzykawka zawierająca 0,2 ml.
5 ampułkostrzykawk zawierających 0,2 ml.
10 ampułkostrzykawk zawierających 0,2 ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Podanie podskórne lub dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ampułkostrzykawka wyposażona jest w osłonę zabezpieczającą igłę, co zapobiega przed ukłuciem igłą. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania informacji dotyczących bezpiecznego stosowania ampułkostrzykawki.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Wielka Brytania

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nivestim 12 mln j./0,2 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nivestim, 30 mln j./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda ampułkostrzykawka zawiera 30 milionów jednostek (mln j.) (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml roztworu (0,6 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy, lodowaty, sodu wodorotlenek, polisorbit 80, sorbitol (E420) i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje: patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
1 ampułkostrzykawka zawierająca 0,5 ml.
5 ampułkostrzykawk zawierających 0,5 ml.
10 ampułkostrzykawk zawierających 0,5 ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Podanie podskórne lub dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ampułkostrzykawka wyposażona jest w osłonę zabezpieczającą igłę, co zapobiega przed ukłuciem igłą. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania informacji dotyczących bezpiecznego stosowania ampułkostrzykawki.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Wielka Brytania

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nivestim 30 mln j./0,5 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nivestim, 48 mln j./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda ampułkostrzykawka zawiera 48 milionów jednostek (mln j.) (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml roztworu (0,96 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy, lodowaty, sodu wodorotlenek, polisorbitat 80, sorbitol (E420) i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje: patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
1 ampułkostrzykawka zawierająca 0,5 ml.
5 ampułkostrzykawk zawierających 0,5 ml.
10 ampułkostrzykawk zawierających 0,5 ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Podanie podskórne lub dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym i dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ampułkostrzykawka wyposażona jest w osłonę zabezpieczającą igłę, co zapobiega przed ukłuciem igłą. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania informacji dotyczących bezpiecznego stosowania ampułkostrzykawki.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Wielka Brytania

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nivestim 48 mln j./0,5 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Nivestim, 12 mln j./0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Filgrastym
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, POJEMNOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,2 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Nivestim, 30 mln j./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Filgrastym
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, POJEMNOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Nivestim, 48 mln j./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Filgrastym
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, POJEMNOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Nivestim, 12 mln j./0,2 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Nivestim, 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Nivestim, 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Filgrastym

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Nivestim i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nivestim
3. Jak stosować lek Nivestim
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nivestim
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nivestim i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Nivestim

Nivestim zawiera substancję czynną filgrastym. Należy on do grupy białek, zwanych cytokinami i wykazuje znaczne podobieństwo do białka naturalnego (czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów [G-CSF]) wytwarzanego przez organizm człowieka. Filgrastym pobudza szpik kostny (tkankę produkującą komórki krwi) do wytwarzania większej liczby krwinek, a zwłaszcza pewnego rodzaju krwinek białych. Krwinki białe pełnią ważną rolę, ponieważ pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

W jakim celu stosuje się lek Nivestim

Lekarz zalecił lek Nivestim w celu zwiększenia produkcji białych krwinek przez organizm. Lekarz poinformuje pacjenta o przyczynach zastosowania leku Nivestim.

Nivestim jest przydatny w kilku różnych sytuacjach, takich jak:

- chemioterapia,
- przeszczep szpiku kostnego,
- ciężka przewlekła neutropenia (neutropenia jest stanem nieprawidłowo niskiej liczby pewnego rodzaju szczególnych krwinek białych, zwanych neutrofilami),
- neutropenia u pacjentów zakażonych wirusem HIV,
- mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nivestim

Kiedy nie stosować leku Nivestim

- Jeśli pacjenta ma uczulenie na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Nivestim należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:

- Jeśli u pacjenta występuje jakakolwiek inna choroba (zwłaszcza jeżeli pacjent podejrzewa u siebie zakażenie).
- Jeśli pacjent kaszle, ma gorączkę i trudności w oddychaniu. Może to być spowodowane zaburzeniami płuc (patrz punkt 4 „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE”).
- Jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (wrodzone zaburzenie krwi, dotyczące krwinek czerwonych).
- Jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha lub ból w górnej części ramienia. Może to być spowodowane zaburzeniami śledziony (patrz punkt 4 „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE”).
- Jeśli u pacjenta występują specyficzne zaburzenia krwi (np. zespół Kostmanna, zespół mielodysplastyczny, różne rodzaje białaczki).
- Jeśli pacjent ma osteoporozę. Lekarz może regularnie sprawdzać gęstość kości.

Jeśli pacjent ma być poddany badaniom obrazowym kości, powinien powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, że jest leczony lekiem Nivestim.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli podczas leczenia lekiem Nivestim u pacjenta wystąpią nagle objawy reakcji alergicznej, takie jak wysypka skórna, świąd skóry lub pokrzywka, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

Podczas stosowania leku Nivestim może być konieczne wykonywanie regularnych badań krwi w celu określenia liczby neutrofilów i innych krwinek białych. Umożliwi to lekarzowi stwierdzić, w jakim stopniu leczenie jest skuteczne oraz czy należy je kontynuować.

Utrata odpowiedzi na filgrastym

Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi na leczenie filgrastymem, lekarz zbada przyczyny, uwzględniając, czy wytworzone zostały przeciwciała pozbawiające filgrastym aktywności.

Inne leki i Nivestim

Nie należy stosować leku Nivestim w okresie 24 godzin przed rozpoczęciem i 24 godzin po zakończeniu chemioterapii.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Nie badano działania filgrastymu u kobiet ciężarnych. Ważne jest, by poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, uważa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę, ponieważ lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować tego leku. Filgrastym mógłby mieć wpływ na możliwość zajścia w ciążę lub utrzymania ciąży.

Nie wiadomo czy filgrastym przenika do mleka kobiecego. Dlatego lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować filgrastymu, jeśli karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Filgrastym wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nivestim zawiera sorbitol.

Ten lek zawiera sorbitol (E420). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów (fruktozy), powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku. Ten lek zawiera także mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Nivestim

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek podaje się we wstrzyknięciu, albo w infuzji dożylniej (kroplówka), albo we wstrzyknięciu podskórnym do tkanki znajdującej się tuż pod skórą.

W przypadku pacjentów otrzymujących lek we wstrzyknięciu podskórnym lekarz może zasugerować, by pacjent nauczył się wykonywać wstrzyknięcie samodzielnie. Lekarz lub pielęgniarka pouczą pacjenta, jak to zrobić (w celu uzyskania informacji dotyczącej samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia, patrz końcowa część tej ulotki). Nie należy samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Część niezbędnych informacji na ten temat znajduje się w końcowej części tej ulotki, jednak w celu odpowiedniego leczenia danej choroby konieczna jest ścisła i stała współpraca pacjenta z lekarzem prowadzącym. Dawka leku Nivestim u pacjenta zależy od rodzaju leczonej choroby oraz od masy ciała pacjenta.

Nivestim i neutropenia związana z chemioterapią

Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych i dzieci wynosi 0,5 milionów jednostek [mln. j.] (5 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kg dawka dobową wyniesie 30 milionów jednostek (300 mikrogramów). Leczenie zwykle trwa około 14 dni. Jednak w niektórych rodzajach chorób może być konieczne dłuższe leczenie, trwające nawet do jednego miesiąca.

Nivestim i przeszczep szpiku kostnego

Początkowa dawka leku wynosi zazwyczaj 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę, podawane w infuzji. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kg dawka dobową wyniesie 60 milionów jednostek (600 mikrogramów). Pacjent zazwyczaj będzie otrzymywał pierwszą dawkę leku Nivestim co najmniej na 24 godziny przed chemioterapią, lecz w ciągu 24 godzin od przeszczepu szpiku kostnego. Lekarz wykona badanie krwi, aby ocenić skuteczność leczenia oraz czas jego trwania.

Nivestim i ciężka przewlekła neutropenia

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj pomiędzy 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) a 1,2 miliona jednostek (12 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę, podawana w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Następnie lekarz zleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia i określić, jaka dawka jest najlepsza dla danego pacjenta. W leczeniu neutropenii konieczne jest długotrwałe stosowanie leku Nivestim.

Nivestim i neutropenia u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj pomiędzy 0,1 (1 mikrogram) a 0,4 miliona jednostek j. (4 mikrogramy) na kilogram masy ciała na dobę. Lekarz będzie regularnie kontrolował wyniki badań krwi, aby ocenić skuteczność leczenia i ustalić optymalną dawkę dla danego pacjenta. Po unormowaniu się liczby białych krwinek możliwe jest podawanie leku rzadziej, niż raz na dobę. W celu utrzymania prawidłowej liczby białych krwinek może być konieczne długotrwałe stosowanie leku Nivestim.

Nivestim i przeszczepienie komórek macierzystych krwi obwodowej

Jeśli pacjent jest sam dla siebie dawcą komórek macierzystych, dawka leku wynosi zazwyczaj od 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1 miliona jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Lek Nivestim będzie podawany do 2 tygodni. Lekarz będzie kontrolował wyniki badań krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

U dawców komórek macierzystych dla innych osób, zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Podawanie leku Nivestim trwa 4 do 5 dni.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nivestim

Jeśli zastosowano większą dawkę leku Nivestim, niż to konieczne, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Nivestim

W przypadku pominięcia dawki leku Nivestim należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzgodnienia, kiedy należy wstrzyknąć następną dawkę. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia leku.

Przerwanie stosowania leku Nivestim

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy przerwać stosowanie leku Nivestim. Leczenie może składać się z kilku cykli podawania leku Nivestim.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Notowano reakcje typu alergicznego na filgrastym, w tym wysypkę skórą, obrzmiałe, swędzące miejsca na skórze i anafilaksję (osłabienie, spadek ciśnienia krwi, trudności w oddychaniu i obrzęk twarzy). Jeśli pacjent podejrzewa wystąpienie takiej reakcji, należy przerwać stosowanie leku Nivestim i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.

Zgłaszano powiększenie śledziony i bardzo rzadko przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne.

Ważne jest, by **natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**, jeśli u pacjenta wystąpi **ból w lewej górnej części brzucha lub w lewym ramieniu**, ponieważ może być to objaw zaburzeń śledziony.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi jeden lub kilka z poniższych objawów:

- obrzęk lub uczucie opuchnięcia, którym może towarzyszyć rzadsze oddawanie moczu, trudności w oddychaniu, powiększenie brzucha i uczucie pełności oraz ogólne uczucie zmęczenia. Objawy te zazwyczaj rozwijają się nagle.

Mogą to być objawy niezbyt częstej (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) choroby, zwanej „Zespołem przeziakania włosniczek”, która powoduje wyciek krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu i wymaga natychmiastowej pomocy medycznej.

Bardzo ważne jest także, aby poinformować lekarza, jeżeli pacjent podejrzewa u siebie jakieś zakażenie. Zakażenie może objawiać się na wiele sposobów. Pacjent powinien zwrócić uwagę na temperaturę 37,8°C lub wyższą, dreszcze lub inne objawy zakażenia, takie jak wysypka, ból gardła, biegunka, ból ucha, trudności lub ból przy oddychaniu oraz takie zaburzenia jak kaszel lub świszczący oddech. Objawy te mogą wskazywać na ciężkie działania niepożądane w obrębie płuc, takie jak zapalenie płuc lub zespół niewydolności oddechowej dorosłych, które mogą być śmiertelne. Jeżeli pacjent ma gorączkę lub inne z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza lub udać się bezpośrednio do szpitala.

Jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nivestim. U niektórych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, przyjmujących filgrastym, dochodziło do przełomu sierpowatokrwinkowego.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności lub wymioty
- ból kości i mięśni. Należy zapytać lekarza, jaki lek można przyjąć, aby złagodzić ten ból.
- krwawienia z nosa
- zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, co może powodować uczucie głodu, nudności, osłabienie, zmęczenie, drżenie lub uczucie dezorientacji, nasilone pocenie, ból głowy, niewyraźne widzenie lub szybkie bicie serca
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych lub zmiany substancji chemicznych we krwi; lekarz będzie wykonywał badania krwi, aby to sprawdzić
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, co może objawiać się dną moczanową
- ból w klatce piersiowej

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zmęczenie
- ogólne osłabienie
- ból głowy
- zaparcie lub biegunka
- utrata apetytu
- zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego
- kaszel
- ból gardła
- wypadanie włosów
- wysypka
- powiększenie wątroby
- ścięczenie kości
- ból w miejscu wstrzyknięcia
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- zmniejszenie liczby płytek krwi (krwinki powodujące krzepnięcie krwi) - co zwiększa ryzyko krwawień lub powstawania siniaków

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- niespecyficzny ból
- krew lub białko w moczu

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)

- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowo-zakrzepowa żył)
- zaburzenia regulacji płynów w organizmie, co może powodować obrzęki

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- nieprawidłowe wyniki badania RTG płuc (nacieki w płucach)
- śliwkowego koloru, wypukłe, bolesne zmiany na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, występujące z gorączką (zespół Sweeta)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- nasilenie objawów istniejącego reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowe zmiany w moczu

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- obrzęk i ból stawów podobny jak w dnę moczanową (rzekoma dna moczanowa)

U pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD). Jest to reakcja komórek dawcy przeciwko pacjentowi otrzymującemu przeszczep. Do objawów należą: wysypka na dłoniach lub podszewkach stóp oraz owrzodzenie i rany w obrębie jamy ustnej, jelit, wątroby, skóry lub oczu, płuc, pochwy i stawów. Niektóre przypadki GvHD zakończyły się zgonem.

Działania niepożądane, które mogą wystąpić u dawców komórek macierzystych dla innych osób

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- ból kości i mięśni. Należy zapytać lekarza, jaki lek można przyjąć, aby złagodzić ten ból
- zmiany liczby białych krwinek i płytek krwi (lekarz będzie to kontrolował, zalecając pacjentowi wykonywanie badań kontrolnych krwi)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (lekarz będzie to kontrolował)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- ciężkie reakcje alergiczne
- zaburzenia śledziony
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, co może objawiać się dną moczanową
- nasilenie istniejącego wcześniej reumatoidalnego zapalenia stawów

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nivestim

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułkostrzykawce po „Termin ważności” lub „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać i transportować w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 7 dni.

Nie stosować leku Nivestim, jeśli widoczne jest zmętnienie roztworu lub stałe cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nivestim

- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każdy ml roztworu zawiera 60 milionów jednostek [mln j.] (600 mikrogramów) lub 96 milionów jednostek [mln j.] (960 mikrogramów) filgrastymu.
- Nivestim, 12 mln j./0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji: każda ampułkostrzykawka zawiera 12 milionów jednostek [mln j.], 120 mikrogramów filgrastymu w 0,2 ml roztworu (co odpowiada 0,6 mg/ml).
- Nivestim, 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji: każda ampułkostrzykawka zawiera 30 milionów jednostek [mln j.], 300 mikrogramów filgrastymu w 0,5 ml roztworu (co odpowiada 0,6 mg/ml).
- Nivestim, 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji: każda ampułkostrzykawka zawiera 48 milionów jednostek [mln j.], 480 mikrogramów filgrastymu w 0,5 ml roztworu (co odpowiada 0,96 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: kwas octowy (lodowaty), sodu wodorotlenek, sorbitol E420, polisorbitat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Nivestim i co zawiera opakowanie

Nivestim jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań lub infuzji, znajdującym się w szklanej ampułkostrzykawce z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę. Każde opakowanie zawiera 1, 5 lub 10 ampułkostrzykawek.

Podmiot odpowiedzialny

Hospira UK Limited
 Horizon
 Honey Lane
 Hurley
 Maidenhead
 SL6 6RJ
 Wielka Brytania
 Tel: + 44 (0) 1628 515500
 Fax: + 44 (0) 1628 829827

Wytwórca

Hospira Enterprises B.V.
 Randstad 22-11
 1316 BN Almere
 Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Hospira Benelux BVBA
 Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

Lietuva

UAB Alvogen Baltics
 Tel: + 370 5 2153088

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
 Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Hospira Benelux BVBA
 Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

Česká republika

Hospira UK Limited
 Tel: + 44 (0) 1628 515500

Magyarország

Alvogen CEE Kft
 Tel: + 361 476 0784

Danmark

Hospira Nordic AB
 Tlf: + 46 (0)8 672 85 00

Malta

Hospira UK Limited
 Tel: + 44 (0) 1628 515500

Deutschland

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

Eesti

UAB Alvogen Baltics
Tel: + 370 5 2153088

Ελλάδα

Aenorasis S.A.
Τηλ: + 30 210 6136332

España

Hospira
Productos Farmacéuticos y Hospitalarios S.L.
Tel: + 34 914847100

France

Hospira France
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

Hrvatska

Alvogen d.o.o.
Tél/Tel: + 385 1 6641 830

Ireland

Hospira Ireland Sales Limited
Tel: + 353 (0) 1 2946494

Ísland

Hospira Nordic AB
Sími: + 46 (0)8 672 85 00

Italia

Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

Κύπρος

Hospira UK Limited
Τηλ: + 44 (0) 1628 515500

Latvija

UAB Alvogen Baltics
Tel: + 370 5 2153088

Nederland

Hospira Benelux BVBA
Tel: + 32 3 231 90 09

Norge

Hospira Nordic AB
Tlf: + 46 (0)8 672 85 00

Österreich

Hospira Austria GmbH
Tel: +43 (0)1 235 1 230

Polska

Alvogen Poland Sp. z o.o.
Tel +48224609200

Portugal

Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 21 485 7434

România

Alvogen Romania SRL
+(40) 21 351 0286

Slovenija

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Slovenská republika

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Suomi/Finland

Hospira Nordic AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 672 85 00

Sverige

Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0)8 672 85 00

United Kingdom

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje o samodzielnym podawaniu leku przez pacjenta

Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wstrzykiwania leku Nivestim. Ważne jest, by pacjent nie próbował wykonać wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. Ważne jest także, by po wykonaniu

wstrzyknięcia strzykawkę umieścić w pojemniku odpornym na uszkodzenia. W razie jakichkolwiek wątpliwości, dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań, należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

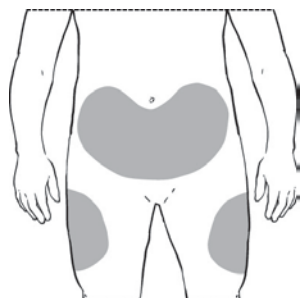
W jaki sposób samodzielnie podawać lek Nivestim

Nivestim jest zazwyczaj podawany raz na dobę we wstrzyknięciu, zwykle w tkankę znajdującą się tuż pod skórą. Taki sposób podania leku nazywa się wstrzyknięciem podskórnym.

Nauczenie się samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku oznacza, że pacjent nie będzie musiał wzywać pielęgniarki do domu i nie będzie musiał udawać się każdego dnia do szpitala lub kliniki w celu otrzymania wstrzyknięcia.

Wstrzyknięcie należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia. Najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia są:

- przednie części ud,
- brzuch, z wyjątkiem okolicy pępka



Miejsce wstrzyknięcia leku należy codziennie zmieniać, by uniknąć bólu spowodowanego wstrzykiwaniem w jedno miejsce.

Sprzęt potrzebny do podawania leku

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku, potrzebne będą:

- nowa ampułkostrzykawka z lekiem Nivestim,
- pojemnik na ostre przedmioty (pojemnik odporny na uszkodzenia) do usuwania zużytych strzykawk,
- antyseptyczny wacik (jeśli tak zalecił lekarz lub pielęgniarka).

Jak samodzielnie wykonać wstrzyknięcie podskórne leku Nivestim

1. Należy starać się, by samodzielne wstrzyknięcie było wykonywane w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia.
2. Wyjąć strzykawkę z lekiem Nivestim z lodówki i odstawić go, by roztwór osiągnął temperaturę pokojową (około 25°C). Będzie to trwać około 15-30 minut. Należy sprawdzić datę ważności, podaną na opakowaniu, aby upewnić się, że nie został przekroczony termin ważności leku. Należy upewnić się, że w pobliżu znajduje się pojemnik na ostre narzędzia.
3. Znaleźć wygodne, dobrze oświetlone miejsce robocze do wykonania wstrzyknięcia i upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku, przepisana przez lekarza.
4. Starannie umyć ręce mydłem i wodą.
5. Wyjąć strzykawkę z opakowania blistrowego i upewnić się, że roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera widocznych cząstek. Nie używać strzykawki z lekiem Nivestim, jeśli w roztworze widoczne są pływające cząstki lub jeśli jakakolwiek część płynu wypłynęła ze strzykawki.
6. Trzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry. Zdjąć plastikową osłonę z igły. Strzykawka jest gotowa do użycia. W strzykawce mogą być widoczne drobne pęcherzyki powietrza. Usunięcie tych pęcherzyków przed wstrzyknięciem nie jest konieczne. Wstrzyknięcie roztworu zawierającego pęcherzyki jest nieszkodliwe.
7. Zdecydować, gdzie wstrzyknąć lek Nivestim - wybrać miejsce wstrzyknięcia na przedniej części brzucha lub ud. Miejsce wstrzyknięcia leku należy za każdym razem zmieniać. Nie wybierać

miejsca wrażliwego, zaczerwienionego, z siniakami lub bliznami. Zdezynfekować skórę antyseptycznym wacikiem, jeśli tak zalecił lekarz lub pielęgniarka.

- Uchwycić duży fałd skóry, unikając dotykania odkażonego miejsca.
- Drugą ręką wprowadzić igłę pod skórę pod kątem około 45°.



- Delikatnie pociągnąć za tłok, aby sprawdzić, czy w strzykawce nie pojawia się krew. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu. Tłok strzykawki należy popchnąć wolno do dołu, aż do całkowitego opróżnienia strzykawki z zawartości.
- Po wstrzyknięciu roztworu wyjąć igłę ze skóry.
- Upewnić się, że osłona zabezpieczająca igłę w całości ją zakryła, tak jak zostało to opisane w znajdującej się poniżej instrukcji aktywnej i pasywnej osłony igły.
- Zużyte strzykawki włożyć do pojemnika na ostre narzędzia. Nie próbować usunąć osłony zabezpieczającej igłę.

- Zużyte strzykawki należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- NIGDY** nie należy wrzucać zużytych strzykawków do domowego kosza na odpadki.

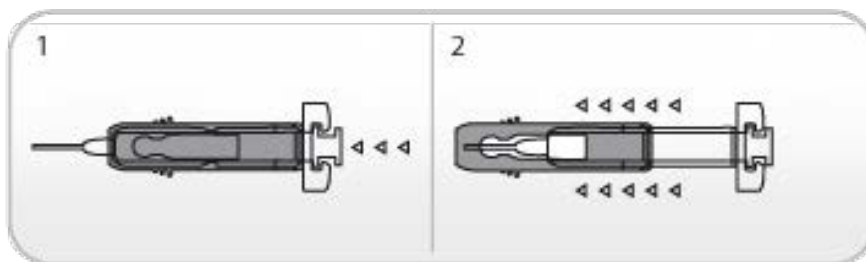
Uwaga

Większość osób może nauczyć się samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku, ale jeśli pacjent ma z tym trudności, powinien zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po pomoc lub poradę.

Stosowanie aktywnej osłony zabezpieczającej igłę UltraSafe Needle Guard dla produktu Nivestim 12 mln j/ 0,2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Ampułkostrzykawka wyposażona jest w osłonę zabezpieczającą igłę UltraSafe Needle Guard, co zapobiega ukłuciu igłą. Używając ampułkostrzykawki nie należy dotykać rękami igły.

- Wykonać wstrzyknięcie według instrukcji podanej powyżej.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia przesunąć do przodu osłonę zabezpieczającą igłę, tak, aby zakryła ona całą igłę (osłona zatrzaśnie się na właściwym miejscu).



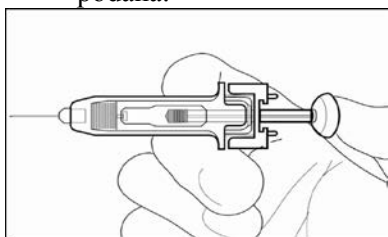
Stosowanie pasywnej osłony zabezpieczającej igłę UltraSafe Needle Guard dla produktu Nivestim 30 mln j/ 0,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji i Nivestim 48 mln j/ 0,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Ampułkostrzykawka jest wyposażona w igłę z osłoną zabezpieczającą, w celu ochrony przed zakłuciem.

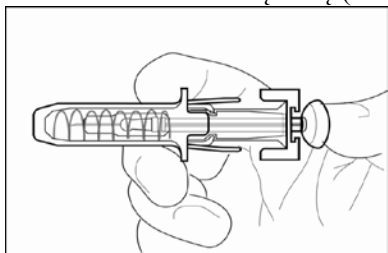
Ampułkostrzykawkę należy zawsze trzymać za dalszy od igły koniec.

- Należy wykonać wstrzyknięcie w sposób opisany powyżej.

2. Zmniejszyć nacisk na tłok, trzymać palce na wieńcu znajdującym się na strzykawce do czasu podania całej dawki. Pasywna osłona igły NIE uaktywni się dopóki CAŁA dawka nie zostanie podana.



3. Usunąć igłę ze skóry, następnie puścić tłok i pozwolić, aby cała igła wsunęła się w osłonę a osłona zamknęła się (zatrzasnęła się).



PONIŻSZE INFORMACJE PRZEZNACZONE SĄ WYŁĄCZNIE DLA PERSONELU MEDYCZNEGO LUB PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

Nivestim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Biorąc pod uwagę możliwe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, strzykawki z produktem Nivestim są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przypadkowe narażenie na działanie temperatur zamrażania do 24 godzin nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Nivestim. Zamrożoną ampułkostrzykawkę można rozmrozić, a następnie przechowywać w lodówce w celu przyszłego zastosowania. NIE stosować produktu Nivestim, jeśli narażenie na działanie temperatur zamrażania było dłuższe niż 24 godziny lub produkt był zamrażany więcej niż jeden raz.

Produktu Nivestim nie wolno rozcieńczać roztworami chlorku sodu. Produktu tego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych poniżej. Rozcieńczony filgrastym może wiązać się ze szkłem lub materiałami z plastiku, z wyjątkiem wymienionych poniżej.

Jeśli konieczne, produkt Nivestim można rozcieńczyć roztworem glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%). Nigdy nie zaleca się rozcieńczenia do końcowego stężenia wynoszącego mniej niż 0,2 mln j. (2 mikrogramy) na ml. Przed zastosowaniem należy skontrolować wygląd roztworu. Tylko klarowne roztwory bez wytrąconych cząstek nadają się do użycia. Przed podaniem pacjentom leczonym filgrastymem w rozcieńczeniu do stężenia poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, by uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml.

Przykład. Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 mikrogramów) należy dodać 0,2 ml 20% roztworu ludzkiej albuminy. Po rozcieńczeniu w roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%), filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami z plastiku, w tym polichlorkiem winylu (PCW), poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Po rozcieńczeniu. Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. Jeśli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, użytkownik odpowiada za warunki oraz czas przechowywania, który standardowo nie powinien być dłuższy niż

24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.