

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nivestim 12 MU/0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор
Nivestim 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
Nivestim 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Nivestim 12 MU/0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Всеки ml от инжекционния или инфузионния разтвор съдържа 60 милиона единици [MU] (600 микрограма [µg]) филграстим (filgrastim)*.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 12 милиона единици (MU) (120 микрограма [µg]) филграстим в 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Всеки ml от инжекционния или инфузионния разтвор съдържа 60 милиона единици [MU] (600 микрограма [µg]) филграстим (filgrastim)*.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (MU) (300 микрограма [µg]) филграстим в 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Всеки ml от инжекционния или инфузионния разтвор съдържа 96 милиона единици [MU] (960 микрограма [µg]) филграстим (filgrastim)*.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (MU) (480 микрограма [µg]) филграстим в 0,5 ml (0,96 mg/ml).

* рекомбинантен метионил-гранулоцит-колониостимулиращ фактор [G-CSF], произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от разтвора съдържа 50 mg сорбитол (E420) (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор (инжекция/инфузия)

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Филграстим е показан за намаляване на продължителността на неутропенията и развитието на фебрилна неутропения при пациенти, лекувани със стандартна цитотоксична терапия за злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми), и за намаляване на продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък, за които се счита, че има риск от продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на филграстим при деца и възрастни, получаващи цитотоксична химиотерапия, са подобни.

Филграстим е показан за мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки (РВРС).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка конгенитална, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен брой неутрофили (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ и анамнеза за тежки или повтарящи се инфекции, продължителното прилагане на филграстим е показано за увеличаване на броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързани с инфекцията събития.

Филграстим е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-малко или равно на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, за да се намали рискът от бактериални инфекции, когато другите възможности за овладяване на неутропенията не са подходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с филграстим трябва да се прилага само съвместно с онкологичен център, който има опит в лечението с G-CSF и хематологията, и има необходимата диагностична база.

Процедурите по мобилизация и афереза трябва да се извършват съвместно с онкохематологичен център с приемлив опит в тази сфера и където може да се извърши правилно мониторинг на хемопоеичните прогениторни клетки.

Стандартна цитотоксична химиотерапия

Дозировка

Препоръчителната доза филграстим е 0,5 MU (5 μg)/kg/ден. Първата доза филграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. При рандомизирани клинични проучвания е използвана подкожно доза от 230 $\mu g/m^2$ /ден (4,0 до 8,4 $\mu g/kg$ /ден).

Ежедневното прилагане на филграстим трябва да продължи до преминаване на очаквания неутрофилен надир и до възстановяване на броя на неутрофилите в нормални граници. След стандартна химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия, продължителността на лечението за изпълнение на тези критерии се очаква да бъде до 14 дни. След индукционно и консолидационно лечение за остра миелоидна левкемия, продължителността на лечението може да бъде значително по-дълга (до 38 дни), в зависимост от типа, дозата и схемата на използваната цитотоксична химиотерапия.

При пациенти, получаващи цитотоксична химиотерапия, обикновено се наблюдава преходно увеличение на броя на неутрофилите между ден 1 и 2 след започване на терапията с филграстим. Все пак, за траен терапевтичен отговор, терапията с филграстим не трябва да се прекъсва преди преминаване на очаквания надир и преди броят на неутрофилите да се възстанови в нормални граници. Не се препоръчва преждевременно прекъсване на терапията с филграстим, преди времето на очаквания неутрофилен надир.

Начин на приложение

Филграстим може да се прилага ежедневно като подкожна инжекция или интравенозна инфузия, разреден в 5% разтвор на глюкоза, приложена за 30 минути (вж. точка 6.6). В повечето случаи подкожното приложение е за предпочитане. Има данни от изпитване на прилагането на единична доза, че интравенозното приложение може да скъси продължителността на ефекта. Не е ясно клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на приложение трябва да зависи от конкретните клинични условия.

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък

Дозировка

Препоръчителната стартираща доза филграстим е 1,0 MU (10 µg)/kg/ден. Първата доза филграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия и най-малко 24 часа след костномозъчна инфузия.

След като неутрофилният надир е преминал, дневната доза филграстим трябва да се титрира съгласно неутрофилния отговор, както следва:

Брой неутрофили	Коригиране на дозата на филграстим
$>1,0 \times 10^9/l$ за 3 последователни дни	Да се намали до 0,5 MU (5 µg)/kg/ден
След това, ако ANC остане $>1,0 \times 10^9/l$ за 3 или повече последователни дни	Да се прекрати прилагането на филграстим
Ако ANC падне до $< 1,0 \times 10^9/l$ по време на периода на лечение, дозата филграстим трябва да се увеличи съгласно стъпките по-горе.	

ANC = абсолютен брой неутрофили

Начин на приложение

Филграстим може да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути или 24 часа, или чрез непрекъснатата подкожна инфузия в продължение на 24 часа. Филграстим трябва да се разрежда с 20 ml от 5% разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

За мобилизация на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на автоложни периферни кръвни прогениторни клетки (РВРС)

Дозировка

Препоръчителната доза филграстим за мобилизация на РВРС при самостоятелно използване е 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за 5-7 последователни дни. Време за левкофереза: обикновено са достатъчни една или две левкоферези на дни 5 и 6. При други условия могат да бъдат необходими допълнителни левкоферези. Дозата филграстим трябва да се поддържа до последната левкофереза.

Препоръчителната доза филграстим за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена след завършване на химиотерапията до преминаване на очаквания неутрофилен надир и възстановяване на броя на неутрофилите в нормални граници. Левкоферезата трябва да се проведе през периода, когато ANC нараства от $< 0,5 \times 10^9/l$ до $> 5,0 \times 10^9/l$. При пациенти, които не са имали екстензивна химиотерапия, обикновено една левкофереза е достатъчна. При други обстоятелства се препоръчва допълнителна левкофереза.

Начин на приложение

Филграстим за мобилизация на РВРС при самостоятелно използване:

Филграстим може да се прилага като непрекъснатата подкожна инфузия в продължение на 24 часа или като подкожна инжекция. За инфузии филграстим трябва да се разрежда в 20 ml от 5% разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

Филграстим за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия:

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизация на РВРС при здрави донори преди алогенна трансплантация на РВРС

Дозировка

За мобилизацията на РВРС при здрави донори, филграстим трябва да се прилага с доза 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за 4-5 последователни дни. Левкоферезата трябва да започне в ден 5 и, ако е необходимо, да продължи до ден 6, за да се съберат 4×10^6 CD34⁺ клетки/kg тегло на реципиента.

Начин на приложение

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Дозировка

Конгенитална неутропения: препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 µg)/kg/ден подкожно, приложена като единична доза или на отделни дози.

Идиопатична или циклична неутропения: препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден подкожно, приложена като единична доза или на отделни дози.

Коригиране на дозата: Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне и може да се поддържа над $1,5 \times 10^9/l$. При получаване на отговор, трябва да се установи минималната ефективна доза за поддържане на това ниво. За поддържане на адекватен брой неутрофили се изисква продължително ежедневно прилагане. След една до две седмици лечение, началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. Впоследствие дозата може да се коригира индивидуално на всеки 1 до 2 седмици, за да се поддържа среден брой на неутрофилите между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. При пациенти с тежка инфекция може да бъде обмислена схема за по-бързо увеличаване на дозата. В клинични изпитвания, 97% от пациентите с отговор на лечението показват пълен отговор при дози ≤ 24 µg/kg/ден. Безопасността на филграстим при продължително прилагане на доза над 24 µg/kg/ден при пациенти с SCN не е установена.

Начин на приложение

Конгенитална, идиопатична или циклична неутропения: филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

Дозировка

За овладяване на неутропенията:

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 µg)/kg/ден с титриране до максимум 0,4 MU (4 µg)/kg/ден до достигане и поддържане на нормален брой неутрофили ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). В клинични изпитвания, >90% от пациентите имат отговор при тези дози, достигайки обратимост на неутропенията за средно 2 дни.

При малък брой пациенти (< 10%) е била необходима доза до 1,0 MU (10 µg)/kg/ден, за да се постигне обратимост на неутропенията.

За поддържане на нормален брой неутрофили:

Когато се постигне обратимост на неутропенията е необходимо да се установи минимална ефективна доза за поддържане на нормален брой неутрофили. Препоръчва се коригиране на началната доза алтернативно до 30 MU (300 µg)/ден. За поддържане на броя неутрофили $> 2,0 \times 10^9/l$ може да се наложи допълнително коригиране на дозата, в зависимост от ANC на пациента. В клиничните изпитвания, за поддържане на $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ е била необходима доза от 30 MU (300 µg)/ден за 1 до 7 дни седмично с медиана на честотата на

прилагане 3 дни седмично. За поддържане на $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ може да е необходимо продължително приложение.

Начин на приложение

Обратимост на неутропенията или за поддържане на нормален брой неутрофили: филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в старческа възраст, но специални изпитвания в тази група не са провеждани, поради което не могат да бъдат направени препоръки за дозата.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Изпитванията на филграстим при пациенти с тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция показват, че той има подобен фармакокинетичен и фармакодинамичен профил, както този при индивиди с нормална функция. При тези условия не се налага коригиране на дозата.

Употреба в педиатрията при SCN и онкологични заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите, включени в програмата за SCN изпитвания, са били под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението в тази възрастова група, включваща предимно пациенти с конгенитална неутропения, е била несъмнена. Липсват различия в профилите на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за SCN.

Данните от клинични изпитвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са подобни и при възрастни, и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките относно дозата при педиатрични пациенти са същите, както при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Свръхчувствителност

Има съобщения за свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при начално или последващо лечение, при пациенти, лекувани с филграстим. Лечението с филграстим трябва да се преустанови окончателно при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Белодробни нежелани реакции

Съобщават се нежелани реакции, засягащи белия дроб, по-специално интерстициална белодробна болест, след прилагане на G-CSF. Пациенти със скорошна анамнеза за белодробни инфилтрати или пневмония може да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми, като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и влошаване на белодробната функция, може да са предупредителни признаци за остър респираторен дистрес синдром (ARDS). Прилагането на филграстим трябва да бъде прекратено и да бъде назначено подходящо лечение.

Гломерулонефрит

Съобщава се за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим. Обикновено събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим и пегфилграстим. Препоръчва се проследяване чрез изследване на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, се съобщава след приложение на гранулоцит-колониостимулиращ фактор, и се характеризира с хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация.

Пациенти, които развиват симптоми на синдром на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се проследяват внимателно и да получават стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимост от реанимация (вж. точка 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

Съобщава се за обикновено асимптоматични случаи на спленомегалия и случаи на руптура на слезката при пациенти и здрави донори след прилагане на филграстим. Някои случаи на руптура на слезката са имали летален изход. Поради това е необходимо внимателно проследяване на размера на слезката (напр. клиничен преглед, ултразвук). Трябва да се обмисли диагноза руптура на слезката при донори и/или пациенти, които съобщават за болка в лявата горна част на корема или горната част на рамото. При намаляване на дозата на филграстим е наблюдавано забавяне или спиране на прогресията на увеличението на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3% от пациентите е била необходима спленектомия.

Злокачествен растеж на клетките

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор може да засили растежа на миелоидни клетки *in vitro*, като подобни ефекти могат да бъдат наблюдавани и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Безопасността и ефикасността при прилагане на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или с хронична миелогенна левкемия не са установени. При тези заболявания, употребата на филграстим не е показана. Особено внимание трябва да се отдели на диференциалната диагноза между бластна трансформация на хронична миелоидна левкемия и остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

С оглед на ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична AML (остра миелоидна левкемия), филграстим трябва да се прилага внимателно.

Безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с новооткрита AML на възраст <55 години с добра цитогенетика (t(8;21), t(15;17) и inv(16)) не са установени.

Тромбоцитопения

При пациенти, приемащи филграстим, често се съобщава за тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно, особено в първите няколко седмици от терапията с филграстим. При пациенти с тежка, хронична неутропения, които развият тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$), е необходимо да се обмисли временно прекъсване или намаляване на дозата на филграстим.

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите с онкологично заболяване, получаващи филграстим в дози над 0,3 MU/kg/ден (3 $\mu g/kg/ден$) е установен брой на левкоцитите, равен или по-голям от $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани реакции, пряко свързани с тази степен на левкоцитоза. Въпреки това, поради потенциалния риск, свързан с тежка левкоцитоза, по време на лечението с филграстим трябва редовно да се проследява броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надвиши $50 \times 10^9/l$ след очаквания надир, трябва веднага да се прекрати употребата на филграстим. При прилагане за мобилизация на РВРС, ако броят на левкоцитите надвиши $> 70 \times 10^9/l$, филграстим трябва да бъде спрял или дозата да бъде намалена.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Степента на образуване на антитела срещу филграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент обаче те не са свързани с неутрализираща активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Получените симптоми включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр. С-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF (вж. точка 4.8).

Специални предупреждения и предпазни мерки, свързани със съпътстващи заболявания

Специални предпазни мерки при носителство на признака на сърповидни клетки и при сърповидноклетъчна болест

Съобщава се за сърповидноклетъчни кризи, в някои случаи с летален изход, при употребата на филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или със сърповидноклетъчна болест. Необходимо е повишено внимание от страна на лекарите, когато предписват филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или със сърповидноклетъчна болест.

Остеопороза

Може да е показано проследяване на костната плътност при пациенти с подлежаща остеопороза, които са подложени на непрекъснатата терапия с филграстим за повече от 6 месеца.

Специални предпазни мерки при пациенти с онкологично заболяване

Филграстим не трябва да се използва за увеличаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над стандартните дозови режими.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Необходимо е специално внимание при лечението на пациенти с химиотерапия с висока доза, тъй като не е установено подобряване на крайния противотуморен ефект, а увеличаването на дозата на химиотерапевтичните средства може да доведе до увеличаване на токсичността, включително сърдечна, белодробна, неврологична и кожна реакции (моля, направете справка с информацията за използваните химиотерапевтични средства).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Самостоятелното лечение с филграстим не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивна химиотерапия. Поради възможността за получаване на химиотерапия с по-високи дози (напр. най-висока доза по предписаните схеми), пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Изисква се специално внимание при прилагане на едно химиотерапевтично средство или комбинация от химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Прилагането на мобилизирани чрез филграстим РВРС показва намаляване на тежестта и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб

В условията на постмаркетингово обсервационно проучване, пегфилграстим, алтернативно G-CSF лекарство, в комбинация с химиотерапия и/или лъчетерапия се свързва с развитието на миелодиспластичен синдром (МДС) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ) при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб. Не е наблюдавана подобна връзка между филграстим и МДС/ОМЛ. Независимо от това пациентите с карцином на млечната жлеза и белия дроб трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на МДС/ОМЛ.

Други специални предпазни мерки

Ефектът на филграстим при пациенти със значително намаление на миелоидните прогениторни клетки не е проучван. За да окаже влияние за увеличаване на броя на неутрофилите, филграстим действа основно на неутрофилните прекурсори. Поради тази причина, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде намален (като такива, лекувани с продължителна лъчетерапия или химиотерапия, или такива с костномозъчна туморна инфилтрация).

Васкуларни нарушения, включително венооклузивна болест и нарушение на обема на телесните течности, са съобщавани спорадично при пациенти, подложени на високи дози химиотерапия, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и смъртни случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точки 4.8 и 5.1).

Увеличената хемопоетична активност на костния мозък вследствие на терапията с растежен фактор е свързана с преходни абнормни находки при сканиране на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретиране на резултати от образни изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизация

Липсват рандомизирани проспективни сравнения на двата метода, препоръчани за мобилизация (филграстим самостоятелно или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия), в рамките на една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните изследвания на $CD34^+$ клетките показват, че е трудно директно сравнение между различните изпитвания. По тази причина е трудно да се препоръча оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се съобрази с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Преди експозиция на цитотоксични средства

Пациенти, които са били подложени на много продължителна предшестваща миелосупресивна терапия, може да не покажат достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителното минимално добито количество ($\geq 2,0 \times 10^6 CD34^+$ клетки/kg) или ускоряване на възстановяването на тромбоцитите до същата степен.

Някои цитотоксични средства проявяват определена токсичност към хемопоезичните прогениторни клетки и могат да повлияят неблагоприятно прогениторната мобилизация. Вещества като мелфалан, кармустин (BCNU) и карботлатин, прилагани продължително преди опитите за прогениторна мобилизация, могат да намалят количеството добити прогениторни клетки. Все пак е доказано, че прилагането на мелфалан, карбоплатин или BCNU заедно с филграстим е ефективно за прогениторна мобилизация. Когато е предвидена трансплантация на РВРС е препоръчително в началото на лечението на пациента да се планира процедура по мобилизация на стволови клетки. Трябва да се обърне особено внимание на броя на мобилизираните прогениторни клетки при тези пациенти, преди прилагане на химиотерапия с високи дози. Ако добитите количества, измерени по посочените по-горе критерии, са недостатъчни, трябва да се обсъдят алтернативни форми на лечение, неизискващи подкрепа чрез прогениторни клетки.

Оценка на количеството добити прогениторни клетки

При оценка на броя прогениторни клетки, добити от пациенти, лекувани с филграстим, е необходимо да се отдели специално внимание на метода за количествено определяне. Резултатите за броя на $CD34^+$ клетките, получени чрез поточна цитометрия, варират в зависимост от точността на използвания метод и препоръките за брой, базирани на изпитвания в други лаборатории, и трябва да бъдат внимателно интерпретирани.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните $CD34^+$ клетки и степента на възстановяване на тромбоцитите след химиотерапия с високи дози показва сложна, но постоянна връзка.

Препоръките за минимално добитите количества $\geq 2,0 \times 10^6 CD34^+$ клетки/kg са базирани на публикуван опит, водещ до адекватно хематологично възстановяване. Добивът на количество над посоченото изглежда е свързан с по-бързо възстановяване, а този под посоченото, с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизацията на РВРС няма директна клинична полза за здрави донори и трябва да се обмисля само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като трябва да се отдели специално внимание на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания.

Безопасността и ефикасността на филграстим не са оценени при здрави донори на възраст < 16 години или > 60 години.

При 35% от проучените участници се наблюдава преходна тромбоцитопения (тромбоцити < $100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкофереза. Между тях е съобщено за два случая с брой на тромбоцитите < $50 \times 10^9/l$, отдадено на левкоферезата.

Ако се налага повече от една левкофереза, преди левкоферезата трябва да се отдели специално внимание на донорите с брой на тромбоцитите < $100 \times 10^9/l$; по принцип, при брой тромбоцити < $75 \times 10^9/l$ не трябва да се извършва афереза.

Левкоферезата не трябва да се извършва при донори, които приемат антикоагуланти и които имат нарушения в хемостазата.

Донори, които получават G-CSF за мобилизация на PBPC, трябва да бъдат наблюдавани докато хематологичните показатели се възстановят до нормата.

Специални предпазни мерки при реципиенти на аlogenни PBPC, мобилизирани с филграстим

Текущите данни показват, че имунологичните взаимодействия между аlogenната PBPC присадка и реципиента са свързани с повишаване на риска от GvHD в сравнение с костномозъчна трансплантация.

Специални предупреждения при пациенти с SCN

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка конгенитална неутропения, при които се развива левкемия или има данни за еволюция на левкемията.

Брой на кръвните клетки

Появата на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно увеличаване на миелоидните прогениторни клетки, изискват внимателно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или в миелодиспластичен синдром

Специално внимание трябва да се обърне при диагностицирането на случаи на SCN, за да се разграничат от други хематологични заболявания, като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечение трябва да се направи пълна кръвна картина с диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

В хода на клиничните изпитвания при пациенти с SCN, лекувани с филграстим, е установена ниска честота (приблизително 3%) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това наблюдение е било установено само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемиите са обичайни усложнения на заболяването и връзката им с лечението с филграстим е несигурна. При част от пациентите, приблизително 12%, които са имали нормални цитогенетични оценки на изходно ниво, по-късно при рутинни повторни изследвания са установени аномалии, включително монозомия 7. До момента не е установено дали продължителното лечение на пациенти със SCN води до предразположение към цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се извършването на редовно морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да бъдат изключени други причини за транзиторна неутропения, като вирусни

инфекции.

Често се наблюдава хематурия, а при малък брой пациенти е установена протеинурия. За проследяване на тези събития е необходимо да се извършва редовен анализ на урината.

Безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения не са установени.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

Брой на кръвните клетки

Абсолютният брой неутрофили (ANC) трябва да се проследява внимателно, особено в първите няколко седмици от терапията с филграстим. Някои пациенти могат да отговорят много бързо и със значително увеличаване на броя на неутрофилите на началната доза филграстим. Препоръчва се ежедневно измерване на ANC през първите 2-3 дни от прилагането на филграстим. След това се препоръчва измерване на ANC поне два пъти седмично за първите две седмици, след това един път седмично или един път на две седмици по време на поддържащата терапия. По време на периодичното прилагане на 30 MU (300 µg)/ден филграстим може да се наблюдават значителни флуктуации в ANC на пациента във времето. За да се определи най-ниската стойност или надирът на ANC на пациента, препоръчва се да се вземат кръвни проби за измерване на ANC непосредствено преди всяко планирано прилагане на филграстим.

Риск, свързан с повишени дози на миелосупресивни лекарствени продукти

Самостоятелното лечение с филграстим не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивно лекарство. Поради възможността за получаване на по-високи дози или по-голям брой от тези лекарства при лечение с филграстим, пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от развитие на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и онкологични заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на инфилтрация на костния мозък вследствие на опортюнистични инфекции, като *Mycobacterium avium* комплекс или злокачествени заболявания, като лимфом. При пациенти с известна костномозъчна инфилтрация, причинена от инфекции или злокачествено заболяване, трябва да се обмисли подходящо лечение на основното състояние в допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропения, която се дължи на костномозъчна инфилтрация вследствие на инфекция или злокачествено заболяване, не са добре установени.

Всички пациенти

Nivestim съдържа сорбитол (E420). Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), освен при категорична необходимост.

Бебета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани за наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Интравенозното приложение на лекарства, съдържащи сорбитол/фруктоза, може да е животозастрашаващо и трябва да е противопоказано при тази популация, освен при категорична клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.

Трябва да се смене подробна анамнеза по отношение на симптомите на наследствена непоносимост към фруктоза при всеки пациент преди приложението на този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0,6 mg/ml или 0,96 mg/ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, приложен в деня на миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, употребата на филграстим не се препоръчва 24 преди и в първите 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, лекувани едновременно с филграстим и 5-Fluorouracil, показват, че тежестта на неутропенията може да се усили.

Възможни взаимодействия с други хемopoетични растежни фактори и цитокини не са проучвани в клинични изпитвания.

Тъй като литият стимулира освобождаването на неутрофили, е възможно той да усили ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е формално проучено, няма данни да причинява вреда.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Повишена честота на загуба на ембриони е наблюдавана при зайци при високи кратни на клиничната експозиция и при наличие на токсичност за майката (вж. точка 5.3). Има съобщения в литературата за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени.

Филграстим не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/да не се започва лечението с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

Фертилитет

Филграстим не повлиява репродуктивната способност или фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nivestim може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на филграстим може да се появи замаяност (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които може да се развият по време на лечението с филграстим, включват: анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и ARDS), синдром на нарушена капилярна пропускливост, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация в миелодиспластичен синдром или левкемия при пациенти със SCN, GvHD при пациенти,

получаващи алогенна трансплантация на костен мозък или периферни кръвни прогениторни клетки, и сърповидноклетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчна болест.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са повишена температура, мускулно-скелетна болка (която включва костна болка, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в гърдите, болка във врата), анемия, повръщане и гадене. В клинични проучвания при пациенти с онкологично заболяване мускулно-скелетната болка е лека до умерена при 10% от пациентите и тежка при 3% от пациентите.

в. Таблично обобщение на нежеланите реакции

Данните в таблицата по-долу описват нежелани реакции, докладвани от клинични проучвания или спонтанни съобщения. При групирането по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции				
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000)	
Инфекции и инфестации		Сепсис Бронхит Инфекции на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопе- ния Анемия ^с	Спленомегалия ^а Понижен хемоглобин ^с	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповидно клетъчна анемия с криза Екстрамеду- ларна хемопоеза	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствител- ност Свръхчувствител- ност към лекарства ^а Реакция на присадката срещу приемателя ^б	Анафилактич- на реакция	
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит ^с Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	Хиперурекемия Повишена пикочна киселина в кръвта	Понижена кръвна захар Псевдоподагр а ^а (хондрокалци- ноза/ пирофосфатна артропатия)	

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции				
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000)	
				Нарушения в обеа на течностите	
Психични нарушения		Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие ^a	Замаяност Хипестезия Парестезия			
Съдови нарушения		Хипертония Хипотония	Венооклузивна болест ^d	Синдром на нарушена капилярна пропускливос т ^a Аортит	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза Диспнея Кашлица ^a Орофарингеална болка ^{a,c} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^a Дихателна недостатъчност ^a Белодробен оток ^a Белодробен кръвоизлив Интерстициална белодробна болест ^a Белодробна инфилтрация ^a Хипоксия		
Стомашно- чревни нарушения	Диария ^{a,c} Повръщане ^{a,c} Гадене ^a	Болка в устата Запек ^c			
Хепатобилиарн и нарушения		Хепатомегалия Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аспартат аминотрансфераз а Повишена гама глутамил- трансфераза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^a	Обрив ^a Еритема	Макулопапулозе и обрив	Кожен васкулит ^a Синдром на Sweets (остра фебрилна неутрофилна дерматоза)	
Нарушения на мускулно- скелетната	Мускулно- скелетна болка ^c	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност	

Системо- органичен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции				
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/10000)	
система и съединителната тъкан				Обостряне на ревматоиден артрит	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Гломерулоне фрит Отклонения в уринната находка	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^a Възпаление на лигавиците ^a Повишена температура	Гръдна болка ^a Болка ^a Астения ^a Неразположение ^c Периферен оток ^c	Реакция на мястото на инжектиране		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция към трансфузията ^c			

^a Вж. подточка „с“ (Описание на избрани нежелани реакции).

^b Има данни за GvHD и смъртни случаи при пациенти след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. подточка „с“).

^c Включва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в областта на гърдите, болка в шията.

^d При постмаркетингови условия са наблюдавани случаи на пациенти, подлагани на трансплантация на костен мозък или мобилизация на РВРС.

^e Нежелани събития с по-висока честота при пациенти на филграстим, в сравнение с плацебо, и свързани с последствията от подлежащото злокачествено заболяване или цитотоксична химиотерапия.

с. Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност

При клинични проучвания и постмаркетинговият опит са съобщени реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония, проявяващи се при началното или последващото лечение. Като цяло съобщенията са по-чести след интравенозно приложение. В някои случаи симптомите се появяват отново след повторно приложение, което предполага причинно-следствена връзка. Употребата на филграстим трябва да бъде преустановена окончателно при пациенти със сериозна алергична реакция.

Белодробни нежелани събития

При клинични проучвания и постмаркетингови условия са съобщавани случаи на нежелани реакции, свързани с белия дроб, включващи интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, в някои случаи водещи до белодробна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които може да имат летален изход (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

Случаи на спленомегалия и руптура на слезката са съобщавани след прилагане на филграстим. Някои случаи на руптура на слезката са имали летален изход (вж. точка 4.4).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщени са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост при употреба на гранулоцит-колониостимулиращ фактор. Те обикновено настъпват при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, със сепсис, приемащи няколко лекарства за химиотерапия или подложени на афереза (вж. точка 4.4).

Кожен васкулит

Съобщава се за кожен васкулит при пациенти, лекувани с филграстим. Механизмът на васкулита при пациенти, получаващи филграстим, не е известен. При дългосрочна употреба кожен васкулит се наблюдава при 2% от пациентите със SCN.

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) се наблюдава при 41% от здравите донори, а преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след приложение на филграстим и левкофереза се наблюдава при 35% от донорите (вж. точка 4.4).

Синдром на Sweets

При постмаркетингови условия се съобщава за случаи на синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) при пациенти, лекувани с филграстим.

Псевдоподагра (хондрокалциноза/пирофосфатна артропатия)

Псевдоподагра (хондрокалциноза/пирофосфатна артропатия) е съобщена при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с филграстим.

GvHD

Има съобщения за GvHD и летални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точка 4.4 и 5.1).

d. Педиатрична популация

Данните от клинични проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия, което предполага, че няма разлики във фармакокинетиката на филграстим, свързани с възрастта. Единственото постоянно съобщавано нежелано събитие е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при възрастни.

Няма достатъчно данни за допълнително оценяване на употребата на филграстим при педиатрични пациенти.

e. Други специални популации

Гериатрична употреба

Не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността при пациенти на възраст над 65 години при сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, и клиничният опит не показва различия в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти. Няма достатъчно данни за

оценка на употребата на филграстим при гериатрични пациенти за други одобрени показания на филграстим.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са съобщени при педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения, подложени на продължително лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Ефектите от предозиране на филграстим не са известни.

Прекъсване на терапията с филграстим обикновено води до 50% намаление на циркулиращите неутрофили за период от 1-2 дни, с достигане на нормални нива за 1-7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимулатори, колония стимулиращи фактори; АТС код: L03AA02.

Nivestim е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира продукцията и отделянето на функционални неутрофили от костния мозък. Nivestim, който съдържа r-metHuG-CSF (филграстим), води до значително увеличение на броя на неутрофилите в периферната кръв за 24 часа с незначително увеличение на моноцитите. При някои пациенти с SCN, филграстим може да предизвика леко увеличение на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; при някои от тези пациенти може да има еозинофилия или базофилия още преди лечението. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Неутрофилите, произведени в отговор на филграстим, показват нормална или засилена функция, което е установено чрез тестове за хемотаксична и фагоцитна функция. След преустановяване на терапията с филграстим, броят на циркулиращите неутрофили намалява с 50% за 1-2 дни, като достига нормални стойности за 1-7 дни.

Употребата на филграстим при пациенти, подложени на цитотоксична терапия, води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим значително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия за остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилитета и документираните инфекции не са намалени и в двата случая. Продължителността на фебрилитета не е намалена при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък.

Употребата на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хемопоеичните периферни кръвни прогениторни клетки. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събрани и инфузирани след високодозна цитотоксична терапия, или на мястото на, или като

допълнение към костномозъчна трансплантация. Инфузията на РВРС ускорява хемопоетичното възстановяване, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и нуждата от тромбоцитна трансфузия.

Реципиенти на алогенни РВРС, мобилизирани чрез филграстим, имат много по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително намаляване на времето за възстановяване без тромбоцитно вливане, когато се сравнява с алогенна костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване, оценяващо използването на GCSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остра левкемия, предполага увеличен риск от GvHD, свързана с лечението смъртност (TRM) и смъртност при прилагане на GCSF. В отделно ретроспективно международно проучване при пациенти с остра или хронична миелогенна левкемия не се наблюдава ефект върху риска за GvHD, TRM и смъртност. Мета-анализ на изпитвания при алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани изпитвания, 8 ретроспективни изпитвания и 1 изпитване „случай-контрол“, не откри ефект по отношение на риска от остра GvHD, хронична GvHD или ранна, свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95% CI) от GvHD и TRM Следващо лечение с GCSF след костномозъчна трансплантация					
Публикация	Период на изпитването	N	Остра GvHD стадий II-IV	Хронична GvHD	TRM
Мета-анализ (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Анализът обхваща изпитвания, включващи костномозъчна трансплантация през този период; при някои изпитвания се използва GM-CSF.

^b Анализът обхваща пациенти, получили костномозъчна трансплантация през този период.

Използване на филграстим за мобилизация на РВРС при здрави донори преди трансплантация на алогенни РВРС

При здрави донори доза от 10 µg/kg/ден, прилагана подкожно в продължение на 4 до 5 последователни дни, позволява получаване на 4×10^6 CD34⁺ клетки/kg телесно тегло на реципиента при по-голямата част от донорите след две левкофери.

Употребата на филграстим при пациенти, деца или възрастни, със SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) предизвиква трайно увеличение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Употребата на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили и позволява прилагане на антивирусна и/или друга миелосупресивна терапия по схема. Липсват данни, че пациенти с HIV инфекция, лекувани с филграстим, имат повишена HIV репликация.

Както при другите хемопоетични растежни фактори, GCSF показва свойства за *in vitro* стимулиране на човешки ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едно рандомизирано, отворено, контролирано със сравнителен продукт, двустранно кръстосано проучване с единична доза при 46 здрави доброволци показва, че фармакокинетичният профил на Nivestim е сравним с този на референтния продукт след подкожно и интравенозно приложение. Друго рандомизирано, двойносляпо, контролирано със сравнителен продукт, двустранно кръстосано проучване с многократно приложение при 50 здрави доброволци показва, че фармакокинетичният профил на Nivestim е сравним с този на референтния продукт след подкожно приложение.

Установено е, че клирънсът на филграстим след подкожно или интравенозно приложение следва фармакокинетика от първи ред. Серумният елиминационен полуживот на филграстим е приблизително 3,5 часа, с клирънс приблизително 0,6 ml/min/kg. Непрекъсната инфузия на филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарството и показва сравним елиминационен полуживот. Между дозата и серумната концентрация на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно, има положителна линейна корелация. След подкожно приложение в препоръчителните дози, серумните концентрации се поддържат над 10 ng/ml за 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Филграстим е проучван за токсичност при многократно прилагане в проучвания с продължителност до 1 година, които показват промени, дължащи се на очакваните фармакологични действия, включително повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия на костния мозък, екстремедуларна гранулопоеза и уголемяване на слезката. Всички тези промени са претърпели обратно развитие след прекратяване на лечението.

Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучени при плъхове и зайци. Филграстим, приложен интравенозно (80 µg/kg/ден) на зайци по време на периода на органогенеза е бил токсичен за майката и са наблюдавани повишена честота на спонтанни аборти, постимплантационни загуби и намален среден брой на живите малки и намалено средно тегло на плода.

Въз основа на съобщените данни за друг продукт, съдържащ филграстим, подобен на оригиналния продукт, сравними находки плюс увеличение на малформациите на плода са наблюдавани при 100 µg/kg/дневно, токсична за майката доза, съответстваща на системна експозиция приблизително 50-90 пъти експозицията, наблюдавана при пациенти, лекувани с клиничната доза 5 µg/kg/ден. Нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции на ембрио-фетална токсичност при това проучване е 10 µg/kg/ден, което отговаря на системна експозиция, приблизително 3-5 пъти експозицията, наблюдавана при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не е наблюдавана токсичност за майката или плода при дози до 575 µg/kg/ден. Поколенията на плъхове, получавали филграстим по време на перинаталния период и периода на лактация, показва забавено оформяне на външните полови белези и забавяне на растежа (≥ 20 µg/kg/ден), и леко понижена степен на преживяемост (100 µg/kg/ден).

Не са наблюдавани ефекти на филграстим върху фертилитета при мъжки и женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Nivestim не трябва да се разрежда с разтвори на натриев хлорид.

Разреденият филграстим може да се адсорбира върху стъклени или пластмасови материали, освен ако е разреден с 5% разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Предварително напълнена спринцовка

30 месеца

След разреждане:

Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване за 24 часа при 2°C-8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C-8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Случайното излагане на минусови температури до 24 часа не се отразява на стабилността на Nivestim. Замразените предварително напълнени спринцовки могат да бъдат размразени и след това да се съхраняват в хладилник за бъдеща употреба. Ако експозицията е повече от 24 часа или е замразяван повече от веднъж, Nivestim НЕ трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не повече от 25°C) за период до 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да бъде поставян обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Nivestim 12 MU/0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с инжекционна игла (неръждаема стомана) с предпазител за иглата, съдържаща 0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор.

Nivestim 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор, Nivestim 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с инжекционна игла (неръждаема стомана) с предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор.

Всяка предварително напълнена спринцовка е с прикрепена инжекционна игла, покрита с предпазител на иглата, който съдържа епоксипрен, производно на латекс (естествен каучук), който може да влезе в контакт с иглата.

Опаковки с 1, 5, 8 или 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Ако е необходимо, Nivestim може да се разрежи с 5% разтвор на глюкоза.

Не се препоръчва разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 µg) на ml.

Разтворът трябва визуално да се прегледа преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици.

За пациенти, лекувани с филграстим с концентрации под 1,5MU (15 µg) на ml, към крайната концентрация от 2 mg/ml е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA).

Пример: В краен обем за инжектиране от 20 ml, при общи дози под 30 MU (300 µg), филграстим трябва да се прилага с добавени 0,2 ml от 20% разтвор на човешки албумин, Ph. Eur.

Nivestim не съдържа консерванти. С оглед на възможния риск от микробно замърсяване, спринцовките Nivestim са само за еднократна употреба.

При разреждане в 5% разтвор на глюкоза, филграстим е съвместим със стъкло и различни пластмаси, включително PVC, полиолефин (съполимер от полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002
EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008
EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/010
EU/1/10/631/011
EU/1/10/631/012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08 юни 2010 г.
Дата на последно подновяване: 27 май 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на Европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при поискване от Европейската Агения по Лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nivestim 12 MU/0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 12 милиона единици (MU) (120 µg) филграстим в 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, полисорбат 80, сорбитол (E420) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен/инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка с 0,2 ml

5 предварително напълнени спринцовки с 0,2 ml

8 предварително напълнени спринцовки с 0,2 ml

10 предварително напълнени спринцовки с 0,2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

За интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Към предварително напълнената спринцовка е прикрепен предпазител за иглата, за предпазване от нараняване. Вижте листовката за насоки за използване на устройство за безопасност на иглата.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nivestim 12 MU/0,2 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nivestim 12 MU/0,2 ml инжекция/инфузия
филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,2 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nivestim 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (MU) (300 µg)
филграстим в 0,5 ml (0,6 mg/ml)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, полисорбат 80, сорбитол (E420) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен/инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml

5 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml

8 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml

10 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

За интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Към предварително напълнената спринцовка е прикрепен предпазител за иглата, за предпазване от нараняване. Вижте листовката за насоки за използване на устройство за безопасност на иглата.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nivestim 30 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nivestim 30 MU/0,2 ml инжекция/инфузия
филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nivestim 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (MU) (480 µg)
филграстим в 0,5 ml (0,96 mg/ml)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, полисорбат 80, сорбитол (E420) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен/инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml

5 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml

8 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml

10 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
За интравенозно или подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Към предварително напълнената спринцовка е прикрепен предпазител за иглата, за предпазване от нараняване. Вижте листовката за насоки за използване на устройство за безопасност на иглата.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nivestim 48 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nivestim 48 MU/0,5 ml инжекция/инфузия
филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Nivestim 12 MU/0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Nivestim 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Nivestim 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

филграстим (filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nivestim и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nivestim
3. Как да използвате Nivestim
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nivestim
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nivestim и за какво се използва

Nivestim е растежен фактор за белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към група лекарства, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които се произвеждат естествено в тялото, но те могат да се създават изкуствено с помощта на биотехнологията за употреба като лекарство. Nivestim действа, като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

Намаление на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да възникне поради различни причини, при което тялото е по-малко способно да се бори с инфекцията. Nivestim стимулира костния мозък да произвежда бързо нови бели кръвни клетки.

Nivestim може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия за подпомагане предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след трансплантация на костен мозък за предотвратяването на инфекции;
- преди химиотерапия с високи дози с цел стимулиране на производството на повече стволови клетки от костния мозък, които могат да бъдат събрани и върнати обратно след лечението. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. Стволовите клетки ще бъдат върнати след това в костния мозък, за да произведат кръвни клетки;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения за предотвратяване на инфекции;
- при пациенти с напреднала ХИВ инфекция, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции.

2. Какво трябва да знаете, преди за използвате Nivestim

Не използвайте Nivestim

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Nivestim.

Моля, уведомете Вашия лекар преди започване на лечение, **ако имате:**

- сърповидноклетъчна анемия, тъй като Nivestim може да причини сърповидноклетъчна криза.
- остеопороза (костно заболяване).

Моля, уведомете незабавно Вашия лекар по време на лечението с Nivestim, ако:

- внезапно развиете признаци на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, оток на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като те могат да бъдат признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност).
- установите подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че уринирате по-малко от обичайното (гломерулонефрит).
- почувствате (коремна) болка в горната лява част на корема, болка отляво под ребрата или в горната част на рамото (това може да са симптоми на увеличена слезка (спленомегалия) или възможна руптура на слезката).
- забележите необичайно кървене или синини (това може да са симптоми на намаляване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения), с намалена способност за съсирване на кръвта (Ви)).

Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото) се съобщава рядко при раково болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на отговор към филграстим

Ако получите загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с филграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират действието на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава внимателно, вижте точка 4 от листовката.

Ако сте пациент с тежка хронична неутропения, може да сте изложени на риск от развиване на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром). Трябва да разговаряте с лекаря си за рисковете да развиете злокачествени заболявания на кръвта и какви изследвания трябва да бъдат направени. Ако развиете или има вероятност да развиете злокачествени заболявания на кръвта, не трябва да използвате Nivestim, освен ако не получите указания за това от лекаря си.

Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират белите кръвни клетки

Nivestim е представител на група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Медицинският специалист, който се грижи за Вас, трябва винаги да записва точния

продукт, който използвате.

Други лекарства и Nivestim

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Nivestim не е проучван при бременни жени или жени, които кърмят.

Nivestim не се препоръчва по време на бременност.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите;
- мислите, че може би сте бременна; или
- планирате да имате бебе

Ако забременеете по време на лечение с Nivestim, моля, уведомете лекаря си.

Ако използвате Nivestim, трябва да спрете да кърмите, освен ако лекарят Ви не Ви посъветва друго.

Шофиране и работа с машини

Nivestim може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да видите как се чувствате, след като сте приели Nivestim и преди шофиране или работа с машини.

Nivestim съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,6 mg/ml или 0,96 mg/ml доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Nivestim съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 50 mg сорбитол във всеки ml.

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза не могат да разграждат фруктоза, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на стомаха, коремни спазми или диария.

3. Как да използвате Nivestim

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Как се прилага Nivestim и какво количество трябва да приемам?

Nivestim обикновено се прилага като ежедневна инжекция в подкожната тъкан (наричана

подкожна инжекция). Той може да се прилага и като ежедневна бавна инжекция във вената (наричана интравенозна инфузия). Обичайната доза варира в зависимост от заболяването и теглото Ви. Вашият лекар ще Ви каже какво количество Nivestim трябва да приемате.

Пациенти с трансплантация на костен мозък след химиотерапия:
Обикновено първата доза Nivestim ще Ви бъде приложена най-малко 24 часа след химиотерапията и най-малко 24 часа, след като сте били подложени на костно-мозъчна трансплантация.

Вие или хората, които се грижат за Вас, може да бъдете обучени как да прилагате подкожните инжекции, за да можете да продължите лечението си в домашни условия.
Не трябва обаче да се опитвате да извършвате това, преди първо да сте подходящо обучени от Вашия медицински специалист.

Колко дълго трябва да приемам Nivestim?

Трябва да приемате Nivestim, докато броят на белите Ви кръвни клетки се нормализира. Ще бъдат извършвани редовни кръвни изследвания за проследяване на броя на белите кръвни клетки в тялото Ви. Лекарят Ви ще Ви каже колко дълго трябва да приемате Nivestim.

Приложение при деца

Nivestim се използва при лечение на деца, които са подложени на химиотерапия или страдат от изключително нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения). Дозата при деца, подложени на химиотерапия, е същата като при възрастни.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Nivestim

Не увеличавайте дозата, която Вашият лекар Ви е дал. Ако смятате, че сте инжектирали повече от необходимата доза, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Nivestim

Ако сте пропуснали инжекция или сте инжектирали твърде малко, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Моля, уведомете незабавно Вашия лекар по време на лечението:

- ако получите алергична реакция, включително слабост, спадане на кръвното налягане, затруднено дишане, подуване на лицето (анафилаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и затруднение в дишането (диспнея).
- ако имате кашлица, повишена температура и затруднение при дишането (диспнея), тъй като това може да е признак за остър респираторен дистрес синдром.
- ако имате увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). Увреждане на бъбреците се наблюдава при пациенти, приемали филграстим. Обадете се веднага на лекаря си, ако получите подпухналост на лицето или глезените, кръв или кафяво оцветяване в урината или ако забележите, че уринирате по-малко от обичайното.
- ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:

- подуване или подпухналост, които може да са свързани с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота, както и общо чувство на умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо.

Възможно е това да са симптоми на заболяване, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и се нуждае от спешна медицинска помощ.

- ако имате комбинация от следните симптоми:

- повишена температура или студени тръпки, или силно усещане за студ, повишена сърдечна честота, обърканост или дезориентация, задух, много силна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа.

Това може да са симптоми на заболяване, наречено „сепсис“ (наречено също „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор, засягащ цялото тяло, което може да е животозастрашаващо и изисква спешна медицинска помощ.

- ако почувствате (коремна) болка в горната лява част на корема, болка отляво под ребрата или в горната част на рамото, тъй като може да има проблем със слезката Ви (увеличение на слезката (спленомегалия) или спукване (руптура) на слезката)
- ако се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия).

Възможно е Вашият лекар редовно да изследва урината Ви, ако получите тази нежелана реакция или ако в урината Ви бъде установено наличие на протеин (протеинурия).

Честа нежелана реакция от прилагането на филграстим е болката в мускулите или костите (мускулно-скелетна болка), която може да се облекчи с приемането на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костен мозък, може да се прояви реакция на присадката срещу приемателя. Това е реакция на присадените клетки срещу пациента, на който са присадени. Признаците и симптомите включват обрив по дланите на ръцете или стъпалата на краката и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите.

При здрави донори на стволови клетки може да се наблюдава повишаване на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на тромбоцитите. Това намалява способността на кръвта Ви да се съсирва (тромбоцитопения). Вашият лекар ще следи за тях.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- главоболие
- диария
- повръщане
- гадене
- необичайна загуба или изтъняване на косата (алопеция)
- отпадналост (умора)
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавицата)
- повишена температура (пирексия)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- възпаление на белите дробове (bronхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- безсъние (инсомния)
- замаяност
- намалена чувствителност, особено на кожата (хипоестезия)
- мравучкане или изтръпване на ръцете и стъпалата (парестезия)

- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кръвене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- увеличение на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритема)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дизурия)
- болка в гърдите
- болка
- обща слабост (астения)
- общо неразположение
- подуване на ръцете и стъпалата (периферен оток)
- увеличение на определени ензими в кръвта
- промени в химичните кръвни показатели
- реакция към преливането

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантирания костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високи нива на пикочна киселина в кръвта, което може да предизвика подагра (хиперурекемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките чернодробни вени (венооклузивна болест)
- белите дробове не функционират както трябва, което причинява задух (дихателна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен едем)
- възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест)
- промяна в рентгеновата снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кръвене от белите дробове (белодробен кръвоизлив)
- недостатъчно усвояване на кислорода в белите дробове (хипоксия)
- надигнат кожен обрив (макулопапулозен обрив)
- заболяване, което намалява плътността на костите, прави ги по-слаби, по-крехки и податливи на счупване (остеопороза)
- реакция на мястото на инжектиране

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- силна болка в костите, гърдите, червата и ставите (сърповидноклетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна на начина по който Вашият организъм регулира течностите, което може да доведе до подпухване (дисбаланс на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- тъмновиолетово оцветени, надигнати, болезнени рани по крайниците, а понякога и по лицето и шията, с повишена температура (синдром на Sweet)
- влошаване на ревматоиден артрит
- необичайна промяна в урината

- намалена костна плътност
- възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2.
- формиране на кръвни клетки извън костния мозък (екстрамедуларна хемопоеза)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nivestim

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка на предварително напълнената спринцовка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Спринцовката може да бъде извадена от хладилника и да се остави на стайна температура за еднократен период от максимум 15 дни (но не повече от 25°C).

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е мътен или ако има частици в него.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nivestim

- Активното вещество е филграстим. Всеки ml съдържа 60 милиона единици [MU] (600 µg) или 96 милиона единици [MU] (960 µg) филграстим.
- Nivestim 12 MU/0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 12 милиона единици (MU), 120 µg филграстим в 0,2 ml (отговарящо на 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (MU), 300 µg филграстим в 0,5 ml (отговарящо на 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (MU), 480 µg филграстим в 0,5 ml (отговарящо на 0,96 mg/ml).
- Другите съставки са: оцетна киселина (ледена), натриев хидроксид, сорбитол E420, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Nivestim и какво съдържа опаковката

Nivestim е бистър, безцветен инжекционен/инфузионен разтвор в стъклена предварително напълнена спринцовка с инжекционна игла (неръждаема стомана) с предпазител за иглата.

Предпазителят на иглата съдържа епоксипрен, производно на латекс (естествен каучук), който може да влезе в контакт с иглата.

Във всяка опаковка има 1, 5, 8 или 10 спринцовки. Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Информация за самостоятелно приложение от пациента

Този раздел съдържа информация за това как сами да си поставяте инжекция Nivestim. Важно е да не се опитвате да си поставяте инжекцията сами, докато не сте специално обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. Също така е важно да изхвърляте спринцовката в (устойчив на пробиване) контейнер за остри предмети. Ако не сте сигурни в самостоятелното поставяне на инжекцията или имате някакви въпроси, моля, помолете Вашия лекар или медицинска сестра за помощ.

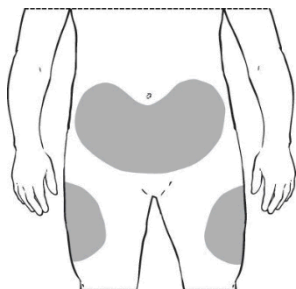
Как да прилагам моя Nivestim?

Nivestim обикновено се прилага веднъж на ден чрез инжекция, обикновено в тъканта точно под кожата. Това е известно като подкожна инжекция.

Да се научите как да си поставите инжекция означава, че няма да се налага да чакате у дома медицинска сестра, нито ще трябва да посещавате болницата или клиниката всеки ден, за да получите инжекциите.

Ще трябва да поставяте инжекциите приблизително по едно и също време всеки ден. Най-подходящите места за инжектиране са:

- предната част на бедрата,
- корема, с изключение на областта около пъпа.



Добре е мястото на инжектиране да се променя всеки ден, за да се избегне рискът от болка на мястото на инжектиране.

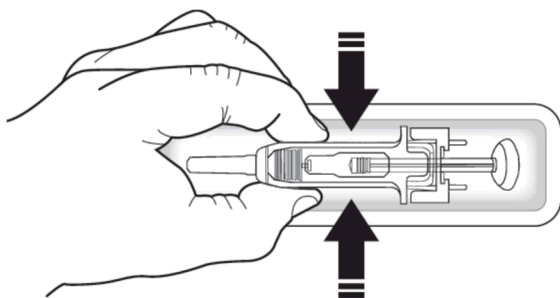
Необходими пособия за прилагане

За да си направите подкожна инжекция, Вие се нуждаете от следното:

- нова предварително напълнена спринцовка Nivestim
- контейнер (устойчив на пробиване) за остри предмети за безопасно изхвърляне на използваните спринцовки
- антисептични кърпички (ако са препоръчани от Вашия лекар или медицинска сестра).

Как трябва да си поставя подкожната инжекция Nivestim?

1. Опитайте да се инжектирате приблизително по едно и също време всеки ден.
2. Извадете картонената опаковка с предварително напълнената спринцовка Nivestim от хладилника.
3. Извадете блистера с предварително напълнената спринцовка от картонената опаковка. Когато картонената опаковка съдържа блистери с повече от една предварително напълнена спринцовка, откъснете по перфорацията един блистер, който съдържа една предварително напълнена спринцовка, върнете другите блистери с предварително напълнени спринцовки в картонената опаковка и сложете картонената опаковка отново в хладилника.
4. Отворете блистера с предварително напълнената спринцовка, като отлепите покритието от блистера. Извадете предварително напълнената спринцовка от блистера, като хванете тялото на спринцовката.
 - **Не** хващайте сивата капачка на иглата или буталото.



Огледайте спринцовката, за да се уверите, че предпазителят за иглата покрива цилиндъра на предварително напълнената спринцовка. **Не** натискайте предпазителя за иглата върху капачката на иглата преди инжектиране, тъй като това може да

активира или заключи предпазителя на иглата. Ако предпазителят за иглата покрива иглата, това означава, че е активиран.

Проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици.

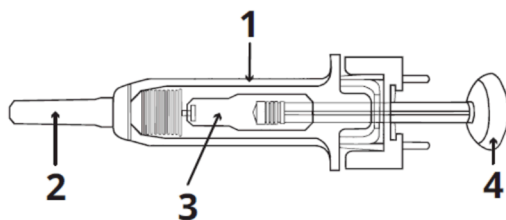
Не проверявайте продукта през пластмасовата част на обезопасяващото устройство.

Проверете датата на изтичане на срока на годност на лекарството върху етикета, за да се уверите, че не е изтекъл.

Уверете се, че контейнерът (устойчив на пробиване) за остри предмети е близо до Вас.

Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура (приблизително 25°C). Това ще отнеме 15-30 минути.

- **Не** отстранявайте капачката на иглата, докато оставяте спринцовката да достигне стайна температура.
- **Не** разклащайте спринцовката.



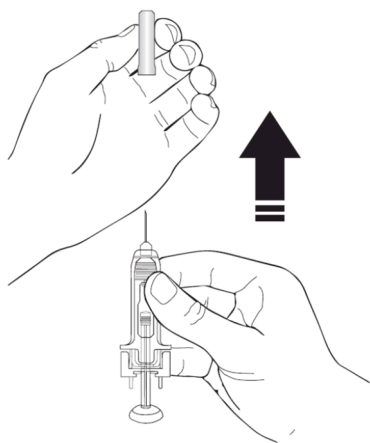
-
- | | |
|---|-----------------------|
| 1 | Предпазител за иглата |
| 2 | Капачка на иглата |
| 3 | Лекарство |
| 4 | Бутало |

• **Не използвайте спринцовката Nivestim, ако:**

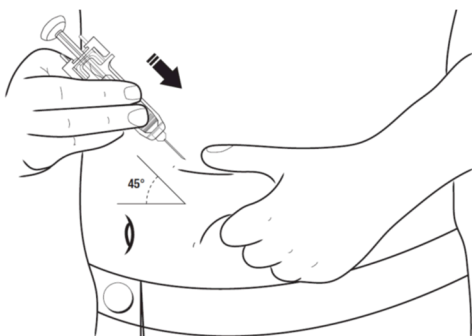
- Картонената опаковка е отворена или повредена.
- Предпазителят за иглата липсва, отстранен е или е активиран.
- Лекарството е мътно или с променен цвят или в течността има частици.
- Част от предварително напълнената спринцовка изглежда пукната или счупена или течност е изтекла извън спринцовката.
- Предварително напълнената спринцовка е била изпусната. Предварително напълнената спринцовка може да е счупена, дори ако не се вижда повреда.
- Капачката на иглата липсва или не е здраво прикрепена.
- Датата на изтичане на срока на годност е минала.

Във всеки от горепосочените случаи изхвърлете предварително напълнената спринцовка и използвайте нова предварително напълнена спринцовка.

5. Намерете удобно, добре осветено място за поставяне на инжекцията и проверете предписаната Ви доза.
6. Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.
7. Дръжте предварително напълнената спринцовка за тялото на предпазителя за иглата, като капачката на иглата е насочена нагоре.
 - **Не** хващайте, буталото или капачката на иглата.
 - Никога **не** изтегляйте буталото.
 - **Не** отстранявайте капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови за инжектиране на лекарството.
8. Отстранете капачката на иглата от спринцовката, като хванете цилиндъра и изтеглите внимателно и без огъване капачката на иглата далеч от тялото си. Изхвърлете капачката на иглата. **Не** поставяйте обратно капачката на иглата. **Не** натискайте буталото, не докосвайте иглата и не разклащайте спринцовката.



9. Спринцовката е готова за употреба. Възможно е да забележите малко мехурче въздух в спринцовката. Не е нужно да отстранявате въздушното мехурче преди инжектиране. Инжектирането на разтвора с въздушно мехурче е безвредно.
10. Решете къде да инжектирате Nivestim – намерете място в предната част на корема или в предната част на бедрото. Всеки път избирайте различно място за инжектиране. **Не** избирайте област, която е чувствителна, зачервена, със синини или белези. Почистете областта на кожата с антисептична кърпичка.
11. Захванете кожна гънка, като внимавате да не докосвате почистената област.
12. С другата ръка хванете предварително напълнената спринцовка като молив. Използвайте рязко движение и вкарайте иглата в кожата под ъгъл от приблизително 45°, както е показано.



13. Издърпайте леко буталото назад, за да проверите дали в спринцовката се появява кръв. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я поставете на друго място. Бавно натиснете буталото до изпразване на спринцовката.
 14. След инжектиране на разтвора, извадете иглата от кожата.
 15. Уверете се, че предпазителят за иглата покрива иглата съгласно инструкциите за активен или пасивен предпазител по-долу.
 16. **Не** поставяйте обратно капачката на иглата. Поставете спринцовката в (устойчивия на пробиване) контейнер за остри предмети.
- Съхранявайте използваните спринцовки на място, недостъпно за деца.
 - **Никога** не поставяйте използваните спринцовки в кошчето за битови отпадъци.

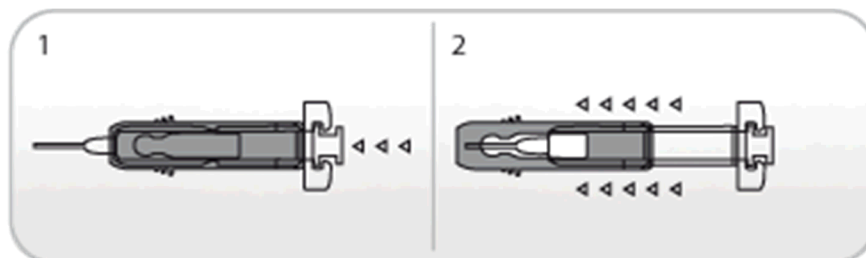
Запомнете

Повечето хора могат да се научат сами да си поставят подкожна инжекция, но ако изпитвате много трудности, моля, не се страхувайте да поискате помощ и съвет от Вашия лекар или медицинска сестра.

Употреба на активен предпазител за игла UltraSafe за Nivestim 12 MU/ 0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Предварително напълнената спринцовка има прикрепен активен предпазител за игла UltraSafe, за защита от нараняване от иглата. При работа с предварително напълнена спринцовка дръжте ръцете си зад иглата.

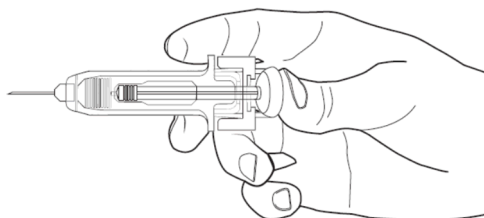
1. Направете инжекцията, като използвате техниката, описана по-горе.
2. Когато приключите инжектирането, плъзнете предпазителя за иглата напред, докато иглата се покрие изцяло (устройството щраква на място).



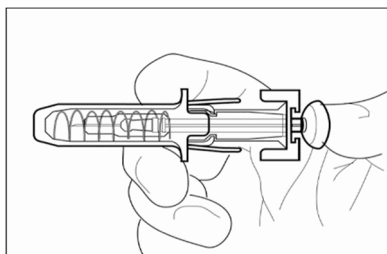
Употреба на пасивен предпазител за игла UltraSafe за Nivestim 30 MU/ 0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор и Nivestim 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Предварително напълнената спринцовка притежава прикрепен пасивен предпазител за игла UltraSafe, за предпазване от убождане с иглата. При работа с предварително напълнена спринцовка дръжте ръцете си зад иглата.

1. Инжектирайте, като използвате техниката, описана по-горе.
2. Натиснете буталото, като държите ръба с пръсти, до прилагане на цялата доза. Пасивният предпазител за иглата **НЯМА** да се активира, освен ако не е приложена **ЦЯЛАТА** доза.



3. Извадете иглата от кожата, освободете буталото и позволете на спринцовката да се придвижи нагоре, докато иглата се обезопаси и заключи на място.



СЛЕДНАТА ИНФОРМАЦИЯ Е ПРЕДНАЗНАЧЕНА САМО ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ:

Nivestim не съдържа консерванти. С оглед на възможния риск от микробно замърсяване, спринцовките Nivestim са само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури до 24 часа не се отразява на стабилността на Nivestim. Замразените предварително напълнени спринцовки могат да бъдат размразени и след това да се съхраняват в хладилник за бъдеща употреба. Ако експозицията е повече от 24 часа или е замразяван повече от веднъж, Nivestim НЕ трябва да се използва.

Nivestim не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен описаните по-долу. Разреденият филграстим може да се адсорбира по стъклени и пластмасови материали, освен ако е разреден както е споменато по-долу.

Ако е необходимо, Nivestim може да се разреди в 5% разтвор на глюкоза. Не се препоръчва разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 µg) на ml. Разтворът трябва визуално да се прегледа преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици. За пациенти, лекувани с филграстим с концентрации под 1,5 MU (15 µg) на ml, към крайната концентрация от 2 mg/ml е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA).

Пример: В краен обем за инжектиране 20 ml, при общи дози под 30 MU (300 µg), филграстим трябва да се прилага с добавени 0,2 ml от 200 mg/ml (20%) разтвор на човешки албумин. При разреждане в 5% разтвор на глюкоза, Nivestim е съвместим със стъкло и различни пластмаси, включително PVC, полиолефин (съполимер от полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане: Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване за 24 часа при 2°C-8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C-8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.