

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nivestim 12 millió egység/0,2 ml oldatos injekció/infúzió
Nivestim 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió
Nivestim 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Nivestim 12 millió egység/0,2 ml oldatos injekció/infúzió

Az oldatos injekció / infúzió 60 millió egység (600 mikrogramm [μg]) filgrasztimot* tartalmaz milliliterenként.

Minden előretöltött fecskendő 12 millió egység (120 mikrogramm [μg]) filgrasztimot tartalmaz 0,2 ml-enként (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió

Az oldatos injekció / infúzió 60 millió egység (600 mikrogramm [μg]) filgrasztimot* tartalmaz milliliterenként.

Minden előretöltött fecskendő 30 millió egység (300 mikrogramm [μg]) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-enként (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió

Az oldatos injekció/infúzió 96 millió egység (960 mikrogramm [μg]) filgrasztimot* tartalmaz milliliterenként.

Minden előretöltött fecskendő 48 millió egység (480 mikrogramm [μg]) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-enként (0,96 mg/ml).

* rekombináns metionilált granulocytá-kolónia stimuláló faktor [G-CSF], melyet *Escherichia coli* baktérium törzsben (BL21) rekombináns DNS technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

Az oldat 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz milliliterenként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció/infúzió (injekció/infúzió).
Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Filgrasztim a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallott malignus megbetegedések (a krónikus myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt a szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél, valamint a neutropenia időtartamának csökkentésére olyan myeloablatív terápiában, majd ezt követően csontvelő-átültetésben részesülő betegeknél, akiknél gondolni kell a hosszan tartó, súlyos neutropenia fokozott kockázatára.

A filgrasztim biztonságossága és hatásossága citotoxikus kezelésben részesülő felnőttek és gyermekek esetén hasonló.

Filgrasztim a perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC-k) mobilizálására javallott.

Súlyos kongenitális, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő felnőttek és gyermekek esetén, akiknek az abszolút neutrofilszáma (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, és akiknek az anamnézisében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek, a filgrasztim hosszú távú alkalmazása a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére javallott.

Előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a filgrasztim a tartós neutropenia (abszolút neutrofilszám = ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) kezelésére, a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentésére javallott, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem alkalmazhatók.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A filgrasztim-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal való együttműködésben adható, ahol tapasztalattal rendelkeznek a G-CSF-fel végzett kezelések, illetve a hematológia terén, és ahol megfelelő diagnosztikai lehetőségek állnak rendelkezésre. A mobilizáció és apheresis eljárásokat ezen a szakterületen megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai-hematológiai centrummal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoeticus progenitor sejtek pontos monitorozása megvalósítható.

Szokásos citotoxikus kemoterápia

Adagolás

A filgrasztim javasolt dózisa 0,5 millió egység (5 mikrogramm)/ttkg/nap. A filgrasztim első dózisát legkevesebb 24 órával a citotoxikus kemoterápia befejezése után lehet beadni. Randomizált klinikai vizsgálatokban 230 mikrogramm/m²/nap (4,0-8,4 mikrogramm/ttkg/nap) subcutan adagot alkalmaztak.

A filgrasztim napokénti adását addig kell folytatni, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszámon túljutva a neutrofilszám normalizálódik. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy az ezeknek a feltételeknek megfelelő kezelési időtartam akár 14 napig is eltarthat. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózisától és ütemezésétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a filgrasztim-terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a filgrasztim adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várható legalacsonyabb számról emelkedni nem kezd, és el nem éri a normál értéket. Nem ajánlott a filgrasztim-terápiát idő előtt, a várható legalacsonyabb neutrofilszám elérését megelőzően abbahagyni.

Az alkalmazás módja

A filgrasztim alkalmazható naponta beadott subcutan injekció, vagy ugyancsak naponta, 30 perc alatt beadott 5%-os glükóz oldattal hígított intravénás infúzió formájában (lásd 6.6 pont). Legtöbb esetben a subcutan beadási mód részesítendő előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek a többszörös dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegek esetében

Adagolás

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa 1,0 millió egység (10 mikrogramm)/ttkg/nap. A filgrasztim első dózisát legkevesebb 24 órával a citotoxikus terápia vagy a csontvelő-infúzió után lehet beadni.

Amint a neutrofilszám túljutott a legalacsonyabb értéken, a filgrasztim napi dózisát a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

Neutrofilszám	Filgrasztim dózis beállítása
> $1,0 \times 10^9/l$ három egymást követő napon keresztül.	Az adag 0,5 millió egység (5 mikrogramm)/ttkg/nap dózisra csökkentendő
Ezt követően, ha az ANC > $1,0 \times 10^9/l$ marad további három egymást követő napon át	A filgrasztim adását fel kell függeszteni
Amennyiben az ANC < $1,0 \times 10^9/l$ értékre csökken a kezelési periódus alatt, a filgrasztim adagját a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni.	

ANC = abszolút neutrofilszám

Az alkalmazás módja

A filgrasztim alkalmazható 30 perc, illetve 24 óra alatt beadott intravénás infúzió, vagy 24 órás folyamatos subcutan infúzió formájában. A filgrasztimot 20 ml, 5%-os glükóz oldattal kell hígítani (lásd 6.6 pont).

PBPC-k mobilizálására myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC-transzplantáción átész betegeknel

Adagolás

Monoterápiában alkalmazott filgrasztim PBPC mobilizáláshoz ajánlott dózisa 1,0 millió egység (10 mikrogramm)/ttkg/nap, 5-7 egymást követő napon át. A leukapheresis időzítése: gyakran elegendő 1 vagy 2 leukapheresis az 5. és 6. napon. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat szükségessé. A filgrasztim adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A filgrasztim ajánlott dózisa myelosuppressív kemoterápiát követő PBPC mobilizáláshoz 0,5 millió egység (5 mikrogramm)/ttkg/nap, a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám visszatér a normális tartományba.

A leukapheresist abban a periódusban célszerű végezni, amikor az ANC < $0,5 \times 10^9/l$ -ről > $5,0 \times 10^9/l$ -re emelkedik. Azoknál a betegeknel, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése javasolt.

Az alkalmazás módja

PBPC mobilizáció céljára önmagában alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztim alkalmazható 24 óra alatt beadott folyamatos subcutan infúzió vagy subcutan injekció formájában. Infúziós beadás esetén a filgrasztimot 20 ml, 5%-os glükóz oldattal kell hígítani (lásd 6.6 pont).

Myelosuppressív kemoterápiát követő PBPC mobilizáláshoz alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztimot subcutan injekcióban kell alkalmazni.

PBPC-k mobilizálására normál donorok esetében az allogén PBPC transzplantáció előtt

Adagolás

Egészséges donorokkal végzett PBPC mobilizáció céljából a filgrasztimot 1,0 millió egység (10 mikrogramm)/ttkg/nap dózisban kell adni, 4-5 egymást követő napon keresztül. A leukapheresist

az 5. napon kell elkezdni, és szükség esetén a 6. napig kell folytatni a 4×10^6 CD34+ sejt/reciapiens testtömeg-kilogramm érték elérésre érdekében.

Az alkalmazás módja

A filgrasztimot subcutan injekcióban kell alkalmazni.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegek esetében

Adagolás

Kongenitális neutropenia: az ajánlott kezdő adag 1,2 millió egység (12 mikrogramm)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia: az ajánlott kezdő adag 0,5 millió egység (5 mikrogramm)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózisbeállítás: A filgrasztimot naponta kell beadni subcutan injekcióban egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé emelkedik. A terápiás válasz elérését követően azt a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós naponkénti adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően, a kezdő dózis a beteg reakciójától függően megkettőzhető vagy felezhető. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az $1,5 \times 10^9/l$ és $10 \times 10^9/l$ közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. Klinikai vizsgálatokban a terápiás választ mutató betegek 97%-a komplett választ adott ≤ 24 mikrogramm/ttkg/nap dózisok adagolása esetén. A 24 mikrogramm/ttkg/nap dózisonál nagyobb dózisban alkalmazott filgrasztim hosszú távú biztonságosságát SCN-ben szenvedő betegeknél nem állapították meg.

Az alkalmazás módja

Kongenitális, idiopátiás vagy ciklikus neutropenia: a filgrasztimot subcutan injekcióban kell alkalmazni.

HIV-fertőzött betegek

Adagolás

Neutropenia megszüntetése:

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa 0,1 millió egység (1 mikrogramm)/ttkg/nap. A dózis a maximális 0,4 millió egység (4 mikrogramm)/ttkg/nap adagig emelhető, egészen addig, amíg sikerül elérni a normális neutrofilszámot, és ez fenntartható ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Klinikai vizsgálatokban a betegek >90%-a reagált ezekre az adagokra, és a neutropenia átlagosan 2 nap alatt megszűnt.

A betegek kis hányadánál (<10%) legfeljebb 1,0 millió egység (10 mikrogramm)/ttkg/nap adagig kellett emelni a dózisokat a neutropenia megszüntetéséhez.

A normál neutrofilszám fenntartása:

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony adagot, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta 30 millió egység (300 mikrogramm)/nap ajánlott. A beteg ANC értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értéken fenntartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 30 millió egység (300 mikrogramm)/nap dózist kellett adni hetente 1-7 napon keresztül az $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására; az átlagos adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Az alkalmazás módja

Neutropenia megszüntetése vagy a normál neutrofilszám fenntartása: a filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

Idősek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokba kis számban vontak be idős betegeket, azonban speciális vizsgálatokat ebben a betegpopulációban nem végeztek. Ezért ebben a betegcsoportban specifikus adagolási javaslat nem adható.

Vese- vagy májkárosodás

A súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő, filgrasztimmal kezelt betegeken végzett klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a filgrasztim farmakokinetikai és farmakodinámiás profilja az egészséges egyénekéhez hasonló. Ilyen körülmények között dózismódosítás nem szükséges.

Gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

Az SCN vizsgálati programban résztvevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. A kezelés hatásossága egyértelmű volt ebben az elsősorban kongenitális neutropeniában szenvedő betegekből álló korcsoportban.

SCN-nel kezelt gyermek és serdülő betegek esetén a felnőttekhez képest nem mutatkozott különbség a biztonságossági profilt illetően.

Gyermek és serdülő betegek klinikai vizsgálatából származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek, illetve gyermekek és serdülők körében hasonló.

A gyermek és serdülő betegeknek ajánlott adagolás megegyezik a myelosuppressív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttekével.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések valamennyi javallat esetében

Túlérzékenység

Filgrasztimmal kezelt betegeknél beszámoltak a terápia kezdetén, vagy a későbbiekben jelentkező túlérzékenységről, beleértve az anafilaxiás reakciókat is. A filgrasztimot végleg le kell állítani a klinikailag jelentős túlérzékenységet mutató betegeknél. A filgrasztim nem adható azoknak a betegeknél, akiknek kórtörténetében filgrasztimmal vagy pegfilgrasztimmal szembeni túlérzékenység szerepel.

Pulmonalis mellékhatások

G-CSF alkalmazása után a tüdőt érintő mellékhatásokról, főként interstitialis tüdőbetegségről számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdőinfiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A pulmonalis tünetek, pl. köhögés, láz és dyspnoe fellépése a tüdőinfiltrátum radiológiai tüneteinek kíséretében, valamint a légzésfunkció romlása, az akut respiratorikus distress szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. Ilyen esetben a filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell biztosítani.

Glomerulonephritis

Filgrasztimot és pegfilgrasztimot kapó betegeknél glomerulonephritisről számoltak be. A glomerulonephritis általában rendeződött az adag csökkentése vagy a filgrasztim, illetve pegfilgrasztim adagolásának megszüntetése után. A vizeletvizsgálat rendszeres elvégzése javasolt.

Kapilláris szivárgás szindróma

Granulocyta-kolónia stimuláló faktor alkalmazását követően kapilláris szivárgás szindrómáról – ami késve kezdett kezelés esetén életveszélyes lehet – számoltak be, amelyet hypotonia, hypalbuminaemia, oedema és haemoconcentratio jellemez. Azok a betegek, akiknél kialakulnak a kapilláris szivárgás szindróma tünetei, gondos monitorozást igényelnek, és standard, tüneti terápiában kell részesíteni őket, beleértve esetleg szükséges intenzív ellátást is (lásd 4.8 pont).

Splenomegalia és lépruptura

Általában tünetmentes lépmeagnagyobbdásról és lépruptura eseteiről számoltak be a filgrasztim betegeknél és egészséges donoroknak történő beadását követően. A lépruptura néhány esetben halálos kimenetelű volt. Ezért a lép méretét gondosan monitorozni kell (pl. fizikális vizsgálattal, ultrahanggal). Mérlegelni kell a lépruptura diagnózisát azoknál a donoroknál és/vagy betegeknél, akik bal felhási vagy bal vállcsúcsi fájdalomról számolnak be. A filgrasztim dózisának csökkentése lassította vagy megállította a további lépmeagnagyobbdást a súlyos krónikus neutropeniás betegeknél, és a betegek 3%-ánál splenectomiára volt szükség.

Aortitis

Egészséges önkénteseknél és daganatos betegeknél a G-CSF alkalmazását követően aortitist jelentettek. Az észlelt tünetek közé tartozott a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és emelkedett gyulladási markerek (pl. C-reaktív fehérje és fehérvérsejtszám). Az aortitist a legtöbb esetben CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és a G-CSF adásának leállítása után rendeződött (lásd még: 4.8. pont).

Malignus sejtnövekedés

A granulocyta-kolónia stimuláló faktor *in vitro* serkentheti a myeloid sejtek növekedését és hasonló hatás figyelhető meg egyes nonmyeloid sejtekben *in vitro*.

Myelodysplasiás szindróma vagy krónikus myeloid leukaemia

A filgrasztim alkalmazásának biztonságossága és hatásossága nem bizonyított myelodysplasiás szindrómában vagy krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegek esetén. Filgrasztim adása ilyen esetekben nem javasolt. A krónikus myeloid leukaemia blasztos transzformációja és az akut myeloid leukaemia diagnózisa között fokozott odafigyeléssel kell különbséget tenni.

Akut myeloid leukaemia

Mivel a szekunder AML-ben szenvedő betegekkal kapcsolatosan csak korlátozott számú biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adat áll rendelkezésre, a filgrasztimot ilyen esetekben

különös körülményekkel kell alkalmazni. A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 évesnél fiatalabb, jó citogenetikával [t(8;21), t(15;17) és inv(16)] rendelkező *de novo* AML betegeknél nem határozták meg.

Thrombocytopenia

A filgrasztimot kapó betegeknél thrombocytopeniáról számoltak be. Emiatt a vérlemezkeszám szoros monitorozása szükséges, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegeknél, akiknél thrombocytopenia alakul ki (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$), megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy a filgrasztim dózisének csökkentése.

Leukocytosis

A 0,3 millió egység/kg/nap (3 mikrogramm/ttkg/nap) filgrasztim-dózisnál nagyobb adagot kapó daganatos betegek kevesebb, mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Az ilyen fokú leukocytosisal közvetlen összefüggést mutató nemkívánatos hatásokról nem számoltak be. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt rendszeresen ellenőrizni kell a fehérvérsejtszámot. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a filgrasztim-kezelést haladéktalanul fel kell függeszteni. A filgrasztim PBPC mobilizálásra történő alkalmazásakor a filgrasztim-kezelést csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma $>70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

Immunogenitás

Ahogy minden terápiás protein esetén, ez esetben is fennáll az immunogenitás esélye. A filgrasztim elleni antitestképződés aránya általában alacsony. Kötő antitestek megjelennek, ahogy ez minden biológiai készítménynél várható, eddig azonban nem jártak neutralizáló aktivitással.

Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések kísérőbetegségek esetén

Különleges óvintézkedések a sarlósejtes jelleg hordozóinál és a sarlósejtes anaemiában szenvedőknél

Sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes anémiában szenvedő betegeknél a filgrasztim alkalmazás során sarlósejtes krízisről számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. A kezelőorvosoknak elővigyázatosnak kell lenniük, amikor a filgrasztimot sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes anémiában szenvedő betegeknél rendelik.

Osteoporosis

A csontsűrűség ellenőrzése válhat szükségessé azoknál a betegeknél, akik fennálló osteoporoticus csontbetegségekben is szenvednek, és a filgrasztimot 6 hónapnál hosszabb ideig kapják.

Különleges óvintézkedések daganatos betegeknél

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia adagjának a szokásos adagolási tartomány fölé történő emeléséhez.

Nagy dózisú kemoterápiával járó kockázatok

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különösen óvatosan kell eljárni, mivel nem mutattak ki fokozott tumorelles hatékonyságot, az emelt dózisú kemoterápiás szerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, pl. szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, tanulmányozza az alkalmazott kemoterápiás szer alkalmazási előírását).

A kemoterápia hatása a vörösvértestekre és a vérlemezkékre

A filgrasztim-kezelés önmagában nem zárja ki a myelosuppressív kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterápiás dózisokat kaphat (pl. az előírás szerinti teljes adagot), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a vérlemezkeszám és a hematokrit-érték rendszeres ellenőrzése. Különleges óvatosság szükséges olyan kemoterápiás készítmények alkalmazásakor, melyek mono- és kombinációs terápiában egyaránt ismertén súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása kimutatottan csökkenti a myelosuppressív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Myelodisplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia emlőrákban és tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél

A megfigyeléses posztmarketing vizsgálat során a kemo- és/vagy radioterápiával együtt alkalmazott pegfilgrasztimmal, egy másik G-CSF gyógyszerrel történő kezelés kapcsán emlőrákban és tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél összefüggést észleltek a myelodisplasiás szindróma (MDS) és az akut myeloid leukaemia (AML) kialakulásával (lásd 4.8 pont). Nem figyeltek meg hasonló összefüggést a filgrasztim és az MDS, illetve az ALM között. Mindazonáltal az emlőrákban vagy tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél monitorozni kell az MDS és az AML jeleit és tüneteit.

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtszámmal rendelkező betegek esetében nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtszámmal rendelkező betegeknél (pl. extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknél a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofil válasz.

Magas dózisu kemoterápiát követően transzplantáción átesett betegeknél érrendszeri betegségekről, többek között venookkluzív betegségről és a vízháztartás zavarairól számoltak be.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett G-CSF-et kapó betegek esetén graft-versus-host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A növekedési faktoral végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoeticus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmeneti kóros eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt a ténytet figyelembe kell venni.

Különleges óvintézkedések PBPC-mobilizálás alatt álló betegek esetében

Mobilizálás

A két javasolt mobilizációs módszert (filgrasztim önmagában vagy myelosuppressív kemoterápiával kombinálva) illetően egyazon betegpopuláción belül nem végeztek prospektív randomizált összehasonlító vizsgálatokat. A betegek közötti egyéni különbségek, illetve a CD34+ sejtek laboratóriumi meghatározásai közötti különbségek mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok közvetlen összevetése. Ezért nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizálás módszerét az adott betegre vonatkozó összesített kezelési célkitűzések alapján kell kiválasztani.

Előzetes citotoxikus kezelés

Az előzőleg extenzív myelosuppressív kezelésben részesült betegeknél nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor

sejtszámot ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ sejt/ttkg) vagy a vérlemezkeszám helyreállításának ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus szerek rendkívüli toxicitást gyakorolnak a haemopoeticus progenitor sejtraktárra, és nemkívánatos módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan-, karmusztin- (BCNU) és karboplatin-kezelés csökkentheti a progenitorok számát. Kimutatták azonban, hogy a melfalan, karboplatin vagy BCNU filgrasztimmal együtt adva hatékonyan mobilizálja a progenitor sejteket. PBPC-transzplantáció elrendelésekor javasolt az őssejt-mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknek a nagydózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert őssejtek mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszereknek. A CD34⁺ sejtszámok áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott pontos módszer szerint változnak, ezért a más laboratóriumok vizsgálatait alapján javasolt sejtszámokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A visszainfundált CD34⁺ sejtek száma és a nagy dózisú kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai elemzése komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejtszám $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ sejt/ttkg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai rekonstitúciót eredményez. Ennél a sejtszámnál nagyobb mértékű kinyert őssejt szám gyorsabb normalizálódást, az ennél kevesebb, pedig lassúbb normalizálódást eredményez.

Különleges óvintézkedések PBPC-mobilizálás alatt álló normál donorok esetében

A PBPC mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén őssejt-transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC mobilizáció csak azon donorok esetében vehető fontolóra, akik megfelelnek az őssejt-donációra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak, különös tekintettel a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre.

A filgrasztim hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál.

A filgrasztim alkalmazása és a leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben $< 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukapheresis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma $< 100 \times 10^9/l$ a leukapheresis előtt; általában nem szabad apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám $< 75 \times 10^9/l$.

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánssal kezelt donorokon vagy az ismertén véralvadási zavarban szenvedőknél.

A PBPC mobilizálás céljából G-CSF kezelésben részesülő donorokat mindaddig monitorozni kell, amíg a hematológiai értékeik nem normalizálódnak.

Normál donoroknál a G-CSF alkalmazását követően átmeneti citogenetikai rendellenességeket figyeltek meg. Ezen elváltozások jelentősége nem ismert. Mindazonáltal nem zárható ki a rosszindulatú myeloid klón elősegítésének veszélye. A hosszú távú biztonságosság nyomon

követésének biztosítása céljából az apheresis centrumoknak ajánlott az összejt donorokról szisztematikus regisztrációt vezetni és nyomon követni őket legalább 10 évig.

Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC-mobilizáción áteső recipiensek esetében

A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő-transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatások az akut és krónikus GvHD kialakulásának fokozott kockázatával járhatnak együtt.

Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegek esetén

A filgrasztim nem adható súlyos kongenitális neutropeniában szenvedő, olyan betegeknek, akiknél leukaemia alakul ki, vagy leukaemia kialakulására utaló bizonyíték áll rendelkezésre.

Vérsejtszámok

Egyéb vérsejtváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anémiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejtszámok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy az SCN-ek diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoeticus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke számlálást is magába foglaló teljes vérkép, illetve csontvelő morfológiai és karyotypus vizsgálatot kell elvégezni.

A klinikai vizsgálatban résztvevő filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő, betegeknél ritkán (kb. 3%) myelodisplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak kongenitális neutropeniában szenvedő betegeknél figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés bizonytalan. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket – ideértve a „7-es monosomiát” – találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonyra teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, MDS-re vagy leukaemia transzformációra. A betegeknél rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő vizsgálatokat ajánlott végezni.

Egyéb különleges óvintézkedések

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, pl. a vírusfertőzéseket, ki kell zárni.

Néhány betegnél a haematuria gyakori volt és proteinuria fordult elő. Ezek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknél nem állapították meg.

Különleges óvintézkedések HIV fertőzött betegek esetében

Vérsejtszámok

Az abszolút neutrofilszámot (ANC) szorosan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám növekedéssel reagálhat a filgrasztim első dózisára. A filgrasztim alkalmazásának első 2.-3. napján az ANC-t ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az ANC-t az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 30 millió egység (300 mikrogramm)/nap filgrasztim dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút

neutrofilszáma széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim bármely tervezett beadása előtt levenni.

Az emelt dózisú myelosuppressív gyógyszerekkel járó kockázat

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a myelosuppressív gyógyszerek miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy nagyobb számban kapja ezeket a gyógyszereket, így a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozott kockázatának lehet kitéve. A vérszámok rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

Myelosuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, pl. a Mycobacterium avium komplex, vagy rosszindulatú folyamatok, pl. lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy rosszindulatú elváltozásban szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem eléggé bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

Minden beteg

A Nivestim szorbitot (E420) tartalmaz. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha feltétlenül szükséges.

Csecsemőknél és fiatal gyermekeknél (2 éves kor alatt) még diagnosztizálatlan örökletes fruktóztolerancia állhat fenn. Az intravénásan alkalmazott (szorbit-/fruktóztartalmú) gyógyszerek életveszélyesek lehetnek, és ennél a betegcsoportnál ellenjavalltak, kivéve, ha alkalmazásuk klinikailag feltétlenül szükséges, és nem áll rendelkezésre más gyógyszer.

A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes beteg esetében meg kell ismerni a részletes kórtörténetet, különös tekintettel az örökletes fruktóztolerancia tüneteinek jelentkezésére.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 0,6 mg/ml vagy 0,96 mg/ml adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A myelosuppressív citotoxikus kemoterápiával egyazon napon adott filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták egyértelműen. A gyorsan osztódó myeloid sejtek myelosuppressív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kis számú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes adatok szerint a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoeticus növekedési faktorokkal és cytokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig még nem vizsgálták.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, valószínűleg a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen jellegű kölcsönhatás káros lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak. Nyulaknál fokozott embrióvesztést figyeltek meg a klinikai expozíciót sokszorososan meghaladó dózisok mellett, illetve anyai toxicitás jelenlétében (lásd 5.3 pont). A szakirodalomban találhatóak olyan közlemények, melyek szerint terhes nőknél kimutatták a filgrasztim átjutását a placentán.

A filgrasztim alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim / metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Nem zárható ki az újszülötteket/csecsemőket érintő kockázat. A filgrasztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől-figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A filgrasztim hím, illetve nőstény patkányoknál nem befolyásolta a szaporodási teljesítményt vagy a termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nivestim kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A filgrasztim alkalmazását követően szédülés léphet fel (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

A filgrasztim-kezelés során előforduló legsúlyosabb mellékhatások közé tartozik az anaphylaxiás reakció, súlyos pulmonális mellékhatások (köztük az interstitialis pneumonia és ARDS), kapilláris szivárgás szindróma, súlyos splenomegalia/lépruptura, a myelodysplasiás szindróma vagy leukaemia kialakulása SCN-ben szenvedő betegeknél, GvHD allogén csontvelő-transzplantációban vagy perifériás vér progenitor sejt-transzplantációban részesült betegeknél, valamint a sarlósejtes krízis sarlósejtes anémiában szenvedő betegeknél.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a láz, musculoskeletális fájdalom (beleértve a következőket: csontfájdalom, hátfájás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, végtagfájdalom, musculoskeletális fájdalom, musculoskeletális eredetű mellkasi fájdalom, nyaki fájdalom), anaemia, hányás és hányinger. Daganatos betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban a musculoskeletális fájdalom a betegek 10%-ánál enyhe vagy közepesen erős, a betegek 3%-ánál pedig erős volt.

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatokban bemutatott adatok a klinikai vizsgálatokban jelentett és spontán bejelentés révén megismert mellékhatásokat ismertetik. Az egyes gyakorisági kategóriákban a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszer	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Sepsis Bronchitis Felső légúti fertőzések Húgyúti fertőzések		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anaemia ^c	Splenomegalia ^a Csökkent haemoglobinszint ^c	Leukocytosis ^a	Léruptura ^a Sarlósejtes anaemia sarlósejtes krízissel
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység Gyógyszer-túlérzékenység ^a Graft-versus-host betegség ^b	Anafilaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés ^c A vér emelkedett laktat-dehidrogenázszintje	Hyperuricaemia A vér emelkedett húgysavszintje	A vér csökkent glükózszintje Álköszvény ^a (chondrocalcinosis-pirofoszfát) Folyadékvolumen zavarai
Pszichiátriai kórképek		Álmatlanság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás ^a	Szédülés Hypaesthesia Paraesthesia		
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia Hypotonia	Veno-occlusiv betegség ^d	Kapilláris szivárgás szindróma ^a Aortitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Haemoptysis Dyspnoe Köhögés ^a Oropharyngealis fájdalom ^{a,c} Epistaxis	Akut respiratoricus distress szindróma ^a Légzési elégtelenség ^a Tüdőödéma ^a Tüdővérzés Interstitialis tüdőbetegség ^a Tüdő infiltrátum ^a Hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^{a,c} Hányás ^{a,c} Hányinger ^a	Szájfájdalom Székrekedés ^c		

MedDRA szervrendszer	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Hepatomegalia Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint Emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia ^a	Kiütés ^a Erythema	Maculopapulosus kiütés	Cutan vasculitis ^a Sweet-szindróma (akut lázas neutrofil dermatosis)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom ^c	Izomgörcsök	Osteoporosis	A csontsűrűség csökkenése A rheumatoid arthritis súlyosbodása
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Haematuria	Proteinuria	Glomerulonephritis Vizelet eltérés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség ^a Nyálkahártyagyulladás ^a Pyrexia	Mellkasi fájdalom ^a Fájdalom ^a Asthenia ^a Rossz közérzet ^c Perifériás ödéma ^c	Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció ^e		

^a Lásd a c. szakaszban (Kiválasztott mellékhatások leírása).

^b Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegek esetén GvHD-ről és halálos kimenetelről számoltak be (lásd a c. szakaszban).

^c Beleértve a következőket: csontfájdalom, hátfájás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, musculoskeletalis eredetű mellkasi fájdalom, nyaki fájdalom.

^d A forgalomba hozatalt követően észlelt esetek olyan betegeknél, akiknél csontvelőátültetést vagy PBPC-mobilizációt végeztek.

^e A placebohoz képest a filgrasztimmal kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal előforduló, rosszindulatú folyamatok vagy citotoxikus kemoterápia következményeivel összefüggésbe hozott mellékhatások.

c. Kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenység

Túlérzékenységi reakciókat, beleértve az anafilaxiát, kiütést, urticariát, angiooedemát, nehézlégzést és vérnyomásesést jelentettek klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően, melyek a kezdő vagy azt követő dózisok alkalmazását követően léptek fel. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések az iv. beadást követően. Néhány esetben a tünetek visszatértek a készítmény ismételt

alkalmazásakor, amely ok-okozati összefüggésre utal. A filgrasztim alkalmazását véglegesen fel kell függeszteni a súlyos allergiás reakciót mutató betegeknél.

Pulmonalis mellékhatások

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően a tüdőt érintő mellékhatásokról, többek között interstitialis tüdőbetegségről, tüdőödémáról és tüdőinfiltrátumról számoltak be, melyek következményeként néhány esetben akár fatális kimenetelű légzési elégtelenség vagy akut respiratorikus distress szindróma (ARDS) alakult ki (lásd 4.4 pont).

Splenomegalia és lépruptura

Splenomegalia és lépruptura eseteiről számoltak be a filgrasztim alkalmazását követően. Egyes esetekben a lépruptura fatálisnak bizonyult (lásd 4.4 pont).

Kapilláris szivárgás szindróma

Granulocita-kolónia stimuláló faktor alkalmazása mellett kapilláris szivárgás szindróma eseteiről számoltak be. Ezek általában előrehaladott rosszindulatú megbetegedésben, illetve szepszisben szenvedő, többféle kemoterápiás gyógyszert kapó vagy apheresis gyógyszeres kezelésben részesülő betegeknél fordultak elő (lásd 4.4 pont).

Cutan vasculitis

Cutan vasculitisről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknél. A vasculitis mechanizmusa filgrasztim-kezelés alatt álló betegeknél nem ismert. Hosszú távú alkalmazás során cutan vasculitisről számoltak be SCN-ben szenvedő betegek 2%-ánál.

Leukocytosis

A donorok 41%-ánál leukocytosis (fehérvérsejtszám $> 50 \times 10^9/l$), míg a donorok 35%-ánál átmeneti thrombocytopenia (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) volt megfigyelhető a filgrasztim-kezelést és a leukapherazist követően (lásd 4.4 pont).

Sweet-szindróma

A filgrasztimmal kezelt betegeknél Sweet-szindróma (akut lázas neutrofil dermatosis) eseteiről számoltak be.

Álköszvény (chondrocalcinosis-pirofoszfát)

A filgrasztimmal kezelt daganatos betegeknél álköszvény (chondrocalcinosis-pirofoszfát) jelentkezéséről számoltak be.

GvHD

Allogén csontvelő-transzplantációban részesült, G-CSF-et kapó betegeknél graft-versus-host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 és 5.1 pont).

d. Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttek és gyermekek körében, ami arra utal, hogy nincs életkorhoz kötött különbség a filgrasztim farmakokinetikájában. Az egyetlen következetesen jelentett nemkívánatos esemény a mozgásszervi fájdalom volt, ami nem tér el a felnőtt populációban tapasztaltaktól.

Nincs elegendő adat a filgrasztim gyermekkorú vizsgálati alanyoknál történő további értékeléséhez.

e. Egyéb különleges betegcsoportok

Geriátriai alkalmazás

A biztonságosság és a hatásosság tekintetében összességében nem figyeltek meg különbséget a 65 évesnél idősebb, valamint a fiatalabb felnőtt (18 évesnél idősebb), citotoxikus kemoterápiában részesülő vizsgálati alanyok között, illetve a klinikai tapasztalat során sem észleltek különbséget az idős és fiatal felnőtt betegek kezelésre adott reakciójában. Nincs elegendő adat a filgrasztim geriátriai betegeknél, az egyéb engedélyezett javallataiban történő alkalmazásának értékeléséhez.

Gyermekgyógyászati SCN-betegek

Krónikus filgrasztim-kezelésben részesülő, súlyos krónikus neutropeniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél csökkent csontsűrűségről és osteoporosistról számoltak be

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A filgrasztim túlادagolásának hatásait nem vizsgálták.

A filgrasztim-kezelés felfüggesztését követően a vérkeringésben jelenlevő neutrofilszám 50%-os csökkenése következik be 1-2 napon belül, a normális szintre pedig 1-7 nap alatt tér vissza.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Citokinek, ATC kód: L03AA02

A Nivestim egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely a funkcionális neutrofilek termelődését és a csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF (filgrasztim) tartalmú Nivestim 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofilszámát, továbbá kismértékű monocyta-szám növekedést is előidéz. Néhány SCN betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is. Az ilyen betegek némelyikénél már a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofilszám emelkedésének mértéke dózisfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciók tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilszám 1-2 napon belül 50%-kal csökken, és 1-7 napon belül visszatér a normális szintre.

A filgrasztim alkalmazása citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikum-használat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogen leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő-transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas

állapotok és a dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő-transzplantációban részesülő betegeknel.

A filgrasztim alkalmazása monoterápiában vagy kemoterápia után a perifériás vérbe mobilizálja a haemopoeticus progenitor sejteket. Ezeket az autológ PBPC-eket ki lehet nyerni, és a nagy dózisú citotoxikus terápia után csontvelő-átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként be lehet infundálni. A PBPC infúzió felgyorsítja a haemopoeticus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve a vérzéses szövődmények kockázatának időtartamát és a thrombocytá transzfúzió szükségességét.

Allogén PBPC-ben részesülő, filgrasztimmal mobilizált betegeknel jelentősen gyorsabb volt a haematológiai javulás, ami a támogatás nélkül bekövetkező vérlemezkeszám-helyreállítás időtartamának jelentős csökkenését eredményezte, az allogén csontvelő-transzplantációval összevetve.

Egy a G-CSF alkalmazását akut leukaemiában szenvedő betegeken végzett csontvelő-átültetés után evaluáló retrospektív európai vizsgálat a graft-versus-host betegség (GvHD), a kezeléshez kapcsolódó mortalitás (TRM – treatment related mortality), valamint az elhalálozás kockázatának megnövekedésére utalt G-CSF alkalmazása során. Egy másik, akut és krónikus myelogen leukaemiában szenvedő betegeken végzett retrospektív nemzetközi vizsgálatban nem figyeltek meg a GvHD, a TRM és az elhalálozás kockázatát befolyásoló hatást. Allogén transzplantációs vizsgálatok – ideértve kilenc prospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 esetkontrollos vizsgálat eredményeit is – metaelemzése során nem találtak az akut GvDH, a krónikus GvDH és a korai, kezeléssel kapcsolatos mortalitás kockázatára gyakorolt hatást.

A GvHD és a TRM relatív kockázata (95%-os CI) Csontvelő-transzplantációt követő G-CSF kezelés után					
Publikáció	A vizsgálat időtartama	N	Akut II – IV fokú GvHD	Krónikus GvHD	TRM
Metaelemzés (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európai retrospektív vizsgálat (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Nemzetközi retrospektív vizsgálat (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Az adott időszakban végzett csontvelő-átültetéseket bevonó vizsgálatokat tartalmazó elemzés; néhány vizsgálatban GM-CSF-t alkalmaztak.

^b Az adott időszakban csontvelő-átültetésen átesett betegeket bevonó elemzés.

Filgrasztim alkalmazása PBPC-k mobilizálására normál donorok esetében allogén PBPC-transzplantáció előtt

A normál donoroknak adott 10 mikrogramm/ttkg/nap dózis subcutan 4-5 egymást követő napon át $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé a donorok többségénél, két leukapheresist követően.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos kongenitális, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő gyermekeknel vagy felnőtteknel az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkeni a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV-fertőzött betegeknel fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy myelosuppressív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV-fertőzött betegeknel fokozott mértékű lenne a HIV-replikáció.

Mint a többi kolónia-stimuláló faktorok, a G-CSF is stimuláló sajátosságot mutat *in vitro* a humán endothel sejtekben.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egy 46, egészséges önkéntesen, egyszeri dózissal végzett, összehasonlító készítménnyel ellenőrzött, randomizált, nyílt elrendezésű, kétszer keresztezett vizsgálat azt mutatta, hogy a Nivestim farmakokinetikai profilja subcutan és intravénás alkalmazást követően a referencia-készítményéhez hasonló volt.

Egy másik, 50 egészséges önkéntesen elvégzett, randomizált, kettős vak, több dóziséjú, összehasonlító készítménnyel ellenőrzött, kétszer keresztezett vizsgálat pedig megmutatta, hogy a Nivestim farmakokinetikai profilja subcutan alkalmazását követően a referencia készítményéhez hasonló volt.

A filgrasztrim clearance elsőrendű farmakokinetikát követ mind subcutan, mind intravénás alkalmazás után. A filgrasztrim szérum felezési ideje kb. 3,5 óra egy megközelítőleg 0,6 ml/perc/ttkg-os clearance mellett. Az autológ csontvelő-transzplantáció után lábadozó betegeknél legfeljebb 28 napon át folyamatosan alkalmazott filgrasztim-infúzió hatására nem lépett fel gyógyszer felhalmozódásra utaló jel, és az eliminációs felezési idő hasonló volt. Pozitív lineáris korreláció van a dózis és a filgrasztrim szérum koncentrációja között, mind intravénás, mind subcutan alkalmazás esetén. A javasolt adagok subcutan alkalmazása után a szérumkoncentráció 10 ng/ml felett maradt 8-16 órán keresztül. A filgrasztim megoszlási térfogata a vérben megközelítőleg 150 ml/ttkg.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A filgrasztimot legfeljebb 1 évig tartó, ismételt-dózis toxicitás vizsgálatokban értékelték, melyek során a várható farmakológiai hatásoknak tulajdonítható változásokat, többek között a leukocytaszám növekedését, a csontvelő myeloid hyperplasiáját, extramedullaris granulopoiesist és lépnagyobbodást figyeltek meg. Ezen eltérések mindegyike reverzibilisnek bizonyult a kezelés leállítása után.

A filgrasztim prenatalis fejlődésre gyakorolt hatását patkányoknál és nyulaknál vizsgálták. Az organogenesis időszaka alatt nyulaknak intravénásan (80 mikrogramm/ttkg/nap) beadott filgrasztim a megfigyelések szerint anyai toxicitást okozott és megnövelte a spontán vetélések, valamint a post-implantációs veszteségek számát, csökkentette az alomban a túlélő egyedek átlagos számát, ezen kívül megfigyelhető volt a magzati testtömeg csökkenése is.

Az egyéb, originálishoz hasonló filgrasztim készítményekkel kapcsolatosan jelentett adatok alapján elsősorban a fentiekkel megegyező eredmények, valamint a foetalis malformációk fokozott mértékű jelentkezése volt megfigyelhető 100 mikrogramm/ttkg/nap, anyai toxicitást kiváltó adag mellett, ami az 5 mikrogramm/ttkg/nap dózissal kezelt betegek szisztémás klinikai expozíciójának megközelítőleg 50-90-szeresét jelenti. Ebben a vizsgálatban az embryo-foetalis toxicitásra vonatkozó, mellékhatás-mentes gyógyszer szint 10 mikrogramm/ttkg/nap volt, ami a klinikai dózissal kezelt betegeknél megfigyelt szisztémás expozíció mintegy 3-5-szörösének felel meg.

Vemhes patkányoknál legfeljebb 575 mikrogramm/ttkg/nap dóziséig nem figyeltek meg anyai vagy magzati toxicitást. A perinatalis és szoptatási időszakban filgrasztimmal kezelt patkányok utódainál a külső differenciálódás késését és a növekedés lelassulását (≥ 20 mikrogramm/ttkg/nap), valamint kismértékben csökkent túlélési arányt (100 mikrogramm/ttkg/nap) figyeltek meg.

A filgrasztim nem gyakorolt megfigyelhető hatást a hím vagy a nőstény patkányok termékenységre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

tömény ecetsav
nátrium-hidroxid

szorbit (E420)
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Nivestim nem hígítható nátrium-klorid oldattal.

A hígított filgrasztim üvegen és műanyagban is adszorbeálódhat, kivéve, ha a hígítás 5%-os glükóz oldattal történik (lásd 6.6 pont).

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő

30 hónap

Hígítás után:

A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitását 2-8°C-on bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontás utáni tárolási időért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, ami szokásos esetben, 2-8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2°C–8°C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

Véletlenül bekövetkező 24 órás fagyáspont alatti hőmérsékleten való tárolás nincs kedvezőtlen hatással a Nivestim stabilitására. A fagyott előretöltött fecskendőket fel lehet olvasztani és azután hűtve tárolni későbbi felhasználás céljából. Ha 24 óránál tovább van fagyott állapotban vagy több mint egyszer fagyott meg, akkor a Nivestim-et NEM szabad felhasználni.

A felhasználhatósági időtartamon belül, ambuláns használat céljára a beteg kiveheti a fecskendőt a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25°C-on) tarthatja egyszer, maximum 15 napos időtartamra. Ezen időtartam végén a terméket nem szabad visszatenni a hűtőbe, és kérjük semmisítse meg.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nivestim 12 millió egység/0,2 ml oldatos injekció/infúzió

0,2 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben (I-es típusú üveg), injekciós tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédővel,

Nivestim 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió, Nivestim 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió

0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben (I-es típusú üveg), injekciós tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédővel

Az előretöltött fecskendők tüje epoxiprént (a természetes latexnek, a kaucsukfa nedvének egy származéka) tartalmazó tűvédő kupakkal fedett, amely érintkezhet a tűvel.

1, 5, 8 vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerezések.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Szükség esetén a Nivestim 5%-os glükóz-oldattal hígítható.

A végső hígított koncentráció semmilyen körülmények között ne legyen <0,2 millió egység (2 mikrogramm)/ml.

Felhasználás előtt az oldatot vizuális ellenőrzésnek kell alávetni. Csak a tiszta, részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt <1,5 millió egység (15 mikrogramm)/ml koncentrációban adják, humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml-es koncentráció.

Példa: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió egységnél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 20% koncentrációjú Ph.Eur. humán albumin oldatot kell adni.

A Nivestim nem tartalmaz tartósítószert. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt a Nivestim fecskendők szigorúan egyszer használatosak.

Amikor a Nivestim-et 5%-os glükóz oldattal hígítják, a filgrasztim kompatibilis az üveggel és sokféle műanyaggal, mint például a PVC-vel, a poliolefinnel (a polipropilén és a polietilén kopolimere) és a polipropilénnel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. június 8.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. május 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv (Risk management plan, RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nivestim 12 millió egység/0,2 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecskendő 12 millió egység (120 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,2 ml-enként (0,6 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, poliszorbát 80, szorbit (E420) és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció/infúzió.

1 darab 0,2 ml-es előretöltött fecskendő
5 darab 0,2 ml-es előretöltött fecskendő
8 darab 0,2 ml-es előretöltött fecskendő
10 darab 0,2 ml-es előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Csak egyszeri használatra.
Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Tüvedő az előretöltött fecskendőhöz csomagolva, a tűszúrás okozta sérülés megelőzésére.
A tüvedő eszköz használatára vonatkozó utasításokat a betegájékoztatóban talál.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!
Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nivestim 12 ME/0,2 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nivestim 12 millió egység/0,2 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

0,2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nivestim 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecskendő 30 millió egység (ME) (300 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-enként (0,6 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, poliszorbát 80, szorbit (E420) és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció/infúzió.

1 darab 0,5 ml-es előretöltött fecskendő

5 darab 0,5 ml-es előretöltött fecskendő

8 darab 0,5 ml-es előretöltött fecskendő

10 darab 0,5 ml-es előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Csak egyszeri használatra.

Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Tüvedő az előretöltött fecskendőhöz csomagolva, a tűszúrás okozta sérülés megelőzésére.

A tüvedő eszköz használatára vonatkozó utasításokat a betegájékoztatóban talál.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!
Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nivestim 30 ME/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nivestim 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nivestim 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecskendő 48 millió egység (ME) (480 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-enként (0,96 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, poliszorbát 80, szorbit (E420) és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció/infúzió.

1 darab 0,5 ml-es előretöltött fecskendő
5 darab 0,5 ml-es előretöltött fecskendő
8 darab 0,5 ml-es előretöltött fecskendő
10 darab 0,5 ml-es előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Csak egyszeri használatra.
Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Tüvedő az előretöltött fecskendőhöz csomagolva, a tűszúrás okozta sérülés megelőzésére.
A tüvedő eszköz használatára vonatkozó utasításokat a betegájékoztatóban talál.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Hígítás után 24 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!
Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nivestim 48 ME/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nivestim 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Nivestim 12 millió egység/0,2 ml oldatos injekció/infúzió

Nivestim 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió

Nivestim 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Nivestim és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nivestim alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Nivestim-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nivestim-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Nivestim és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Nivestim a fehérvérsejtekre ható növekedési faktor (granulocita-stimuláló faktor) és a citokineknek nevezett gyógyszercsoporthoz tartozik. A növekedési faktorok a szervezetben természetes körülmények között is előállított fehérjék, amelyeket biotechnológiai úton is elő lehet állítani, hogy gyógyszer készülhessen belőlük. A Nivestim arra serkenti a csontvelőt, hogy több fehérvérsejtet termeljen.

A fehérvérsejtszám csökkenésének (neutropénia) számos oka lehet, és ebben az állapotban csökken szervezete fertőzésekkel szembeni védekezőképessége. A Nivestim stimulálja a csontvelőt, hogy az gyorsan új fehérvérsejtet termeljen.

A Nivestim alkalmazható:

- a fehérvérsejtek számának kemoterápia utáni növelésére, a fertőzések megelőzésének elősegítése érdekében;
- a fehérvérsejtek számának csontvelő-átültetés utáni növelésére, a fertőzések megelőzésének elősegítése érdekében;
- nagy dózisú kemoterápia előtt, hogy a csontvelő több őssejtet hozzon létre, amelyeket levehetnek, majd a kezelés után visszajuttathatnak a szervezetébe. Ezeket a sejteket akár Öntől, akár donortól is vehetik. Az őssejtek ezután visszatérnek a csontvelőbe, és vérsejteket állítanak elő;
- fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzésének elősegítése érdekében, amennyiben súlyos, krónikus neutropéniában szenved;
- előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a fertőzések kockázatának csökkentése érdekében.

2. Tudnivalók a Nivestim alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Nivestim-et

- ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nivestim alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának a Nivestim-kezelés során, amennyiben Ön:

- sarlósejtes vérszegénységben szenved, a Nivestim ugyanis sarlósejtes krízist okozhat.
- csonttritkulásban szenved (ez egy csontbetegség).

Kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának a Nivestim-kezelés során, amennyiben Ön:

- hirtelen kialakuló allergiás tüneteket tapasztal, például kiütést, viszketést vagy csalánkiütést a bőrön, megduzzad az arca, az ajka, a nyelve vagy más testrésze, légszomja van, sípoló légzése van, vagy nehezen vesz levegőt, ezek ugyanis a súlyos allergiás reakció (túlérzékenység) jelei lehetnek.
- megduzzad az arca vagy a bokája, vér jelenik meg a vizeletében vagy barna színű vizeletet ürít, vagy azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb vizeletet ürít (glomerulonefritis).
- fájdalmat észlel a has bal felső részén, a bal oldali bordák alatt vagy a bal vállcsúcsban (ezek a lép megnagyobbodásának, azaz a szplenomegáliának, illetve esetleg a lép megrepedésének tünetei lehetnek).
- szokatlan vérzést vagy vérömlenyt tapasztal (ezek a vérlemezkék számának csökkenését, a trombocitopéniát jelezhetik, amelyben csökken a vér alvadási képessége).

Daganatos betegeknél és egészséges donoroknál ritkán az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladását jelentették. A tünetek közé tartozhat a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladási markerek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

Ha már nem reagál a filgrasztimra

Ha azt tapasztalja, hogy a szervezete már nem reagál a filgrasztim-kezelésre vagy a kezelésre adott eddigi válaszreakció többé nem tartható fenn, kezelőorvosa ki fogja vizsgálni ennek okát, beleértve azt is, hogy az Ön szervezete termel-e olyan antitesteket, melyek semlegesítik a filgrasztim hatását.

Lehetséges, hogy kezelőorvosa alapos megfigyelés alatt akarja majd tartani Önt; lásd a betegtájékoztató 4. fejezetében.

Amennyiben súlyos krónikus neutropéniában szenved, lehetséges, hogy fennáll Önnél a vérképzőszervi daganatos betegség (leukémia, mielodiszpláziás szindróma (MDS)) kialakulásának kockázata. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mekkora Önnél a vérképzőszervi daganatos betegség kialakulásának kockázata, és hogy milyen vizsgálatokat kell elvégezni. Ha Önnél vérképzőszervi daganatos betegség alakul ki, vagy valószínű annak kialakulása, nem alkalmazhatja a Nivestim-et, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítást adott.

Amennyiben Ön össejtdonor, az életkora 16 és 60 év között kell, hogy legyen.

Legyen óvatos az olyan egyéb készítményekkel, amelyek stimulálják a fehérvérsejtek termelését.

A Nivestim a fehérvérsejtek termelését serkentő készítmények családjába tartozik. Kezelőorvosának mindig fel kell jegyeznie, hogy Ön pontosan melyik készítményt alkalmazta.

Egyéb gyógyszerek és a Nivestim

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett,

valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

A Nivestim-et nem vizsgálták terhes vagy szoptató nőknél.

A Nivestim nem javasolt terhesség alatt.

Feltétlenül közölje orvosával, ha:

- terhes vagy szoptat;
- azt gondolja, hogy terhes; vagy
- tervezi a gyermekvállalást.

Ha teherbe esik a Nivestim-kezelés alatt, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

Hacsak kezelőorvosa máshogy nem rendelkezik, be kell fejeznie a szoptatást a Nivestim alkalmazásakor.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nivestim kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Gépjárművezetés vagy gépek használata előtt javasolt kivárni, amíg kiderül, hogyan érzi magát a Nivestim beadása után.

A Nivestim nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 0,6 mg/ml vagy 0,96 mg/ml adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Nivestim szorbitot tartalmaz

A Nivestim 50 mg szorbitot tartalmaz milliliterenként.

A szorbit fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktózintoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

3. Hogyan kell alkalmazni a Nivestim-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

Hogyan alkalmazzák a Nivestim-et, és mennyit kell kapnom belőle?

A Nivestim-et rendszerint napi egyszeri injekcióként alkalmazzák, közvetlenül a bőr alatti szövetbe beadva (úgynevezett szubkután injekció). Adható napi lassú vénás injekcióban (más néven intravénás infúzióban) is. A szokásos adag az Ön betegségétől és testtömegétől függ. Kezelőorvosa elmondja Önnek, mennyi Nivestim-et kell alkalmaznia.

Azoknál a betegeknél, akik kemoterápia után csontvelő-átültetésben részesülnek: Normál esetben legalább 24 órával a kemoterápia után, illetve legalább 24 órával a csontvelő-átültetés után kapja meg a Nivestim első adagját.

Ön vagy a gondozását végző személyek elsajátíthatják a szubkután injekció beadásának módját, így a kezelést otthonában folytathatja. Azonban addig ne kísérelje meg beadni az injekciót, amíg az egészségügyi ellátását végző személy megfelelő képzésben nem részesítette.

Mennyi ideig kell alkalmaznom a Nivestim-et?

Addig kell alkalmaznia a Nivestim-et, amíg helyre nem áll a fehérvérsejtszáma. Rendszeres vérvizsgálatokkal fogják ellenőrizni a szervezetében található fehérvérsejtek számát. Kezelőorvosa elmondja Önnek, mennyi ideig kell Nivestim-et alkalmaznia.

Alkalmazás gyermekeknél

A Nivestim-et kemoterápiát kapó, vagy nagyon alacsony fehérvérsejtszámú (neutropeniás) gyermekek kezelésére alkalmazzák.

Kemoterápiát kapó gyermekeknél az adagolás megegyezik a felnőttekével.

Ha az előírtnál több Nivestim-et alkalmazott

Ne emelje meg a kezelőorvosa által előírt adagot. Ha úgy gondolja, hogy az előírtnál többet alkalmazott injekció formájában, haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Nivestim-et

Ha elmaradt egy injekció beadása, vagy túl keveset adott be injekció formájában, a lehető leghamarabb vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával. Ne alkalmazzon dupla adagot a kihagyott adagok pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának a kezelés alatt:

- amennyiben allergiás reakciót tapasztal, ideértve a következőket: gyengeség, vérnyomásesés, nehézlégzés, arcduzzanat (anafilaxia), bőrkiütés, viszkető kiütések (csalánkiütés), az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata (angioödéma) vagy légszomj (diszpnoé).
- amennyiben köhögést, lázat és nehézlégzést (diszpnoét) tapasztal, ezek ugyanis az akut légzési distressz szindróma (ARDS) jelei lehetnek.
- amennyiben vesekárosodást (glomerulonefritist) tapasztal. A filgrasztimot kapó betegeknél vesekárosodást tapasztaltak. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha megduzzad az arca vagy a bokája, vér jelenik meg a vizeletében vagy barna színű vizeletet ürít, vagy azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebbet vizeel.
- amennyiben a következő mellékhatások bármelyikét vagy kombinációját tapasztalja:
 - o vizenyő vagy duzzanat, amely ritkább vizeletürítéssel, nehézlégzéssel, a has puffadással és teltségérzettel, illetve állandó fáradtsággal járhat. Ezek a tünetek rendszerint gyorsan alakulnak ki.Ezek egy kapilláriszivárgás-szindróma nevű állapot tünetei lehetnek. Ebben az állapotban vér szivárog a kis vérekből a szervezetbe, ez pedig azonnali orvosi ellátást tesz szükségessé.
- amennyiben a következő tünetek bármelyikét vagy kombinációját tapasztalja:

- láz vagy hidegrázás vagy hidegérzet, magas pulzusszám, zavartság, zavartság, légszomj, rendkívüli fájdalom vagy kellemetlen érzés és nyirkos vagy izzadt bőr.

Ezek a szepszis (vagy „vérmérgezés”) nevű állapot tünetei lehetnek. Ez egy súlyos fertőzés, ami gyulladással választhat elő az egész testben, ami életveszélyes lehet, így azonnali orvosi ellátást tesz szükségessé.

- amennyiben fájdalmat észlel a has bal felső részén, a bal oldali bordák alatt vagy a bal vállcsúcsban, ezek ugyanis a léppel kapcsolatos problémát (a lép megnagyobbodása, azaz szplenomegália, illetve a lép megrepedése) jelezhetnek.
- amennyiben súlyos krónikus neutropénia miatt kezelik és véres a vizelete (hematuria). Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti vizeletét ennek a mellékhatásnak a felismerése érdekében, vagy annak megállapítására, hogy van-e fehérje a vizeletében (proteinuria).

A filgrasztim gyakori mellékhatása az izom- vagy csontfájdalom (muszkuloszkeletális fájdalom), amely enyhíthető a szokásosan alkalmazott fájdalomcsillapító gyógyszerek (analgetikumok) alkalmazásával. Az őssejt- vagy csontvelő-beültetésen átesett betegeknél úgynevezett kilökődési reakció (Graft versus Host Disease [GvHD]) következhet be. Ez a donorsejtek reakciója a befogadó beteg szervezetével szemben. A jelek és tünetek többek között a tenyéren vagy a talpon megjelenő kiütések, a szájon, belekben, májban vagy a szemben, tüdőben, hüvelyben és ízületekben kialakuló fekélyek, sebek.

Normál őssejtdonoroknál tapasztalhatják a fehérvérsejtek számának emelkedését (leukocitózis) és a vérlemezkék számának csökkenését. Ez csökkenti az Ön vérenek alvadási képességét (trombocitopénia). Kezelőorvosa figyelni fogja ezeket.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- a vér alvadását lehetővé tévő vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia)
- alacsony vörösvértestszám (anémia)
- fejfájás
- hasmenés
- hányás
- hányinger
- szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása (alopécia)
- fáradtság (kimerültség)
- a száj és a végbélnyílás közötti tápcsatorna felületének kisebesedése és duzzanata (nyálkahártya-gyulladás)
- láz

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- tüdőgyulladás (bronchitisz)
- felső légúti fertőzés
- húgyúti fertőzés
- étvágycsökkenés
- álmatlanság (inszomnia)
- szédülés
- a csökkent érzékenység, különösen a bőr esetén (hipesztézia)
- a kezek vagy lábak bizsgergése vagy zsibbadása (paresztézia)
- alacsony vérnyomás (hipotónia)
- magas vérnyomás (hipertónia)
- köhögés
- vér felköhögése (hemoptízis)
- száj- és torokfájdalom (orofaringális fájdalom)
- orrvérzés (episztaxis)
- székrekedés
- szájüregi fájdalom
- a máj megnagyobbodása (hepatomegália)

- bőrkiütés
- bőrpír (eritéma)
- izomgörcs
- vizeletürítéskor jelentkező fájdalom (dizúria)
- mellkasi fájdalom
- fájdalom
- általános gyengeség (aszténia)
- általános rossz közérzet
- a kezek és lábak duzzadása (perifériás ödéma)
- bizonyos enzimek szintjének növekedése a vérben
- vérkémiai értékek megváltozása
- transfúziós reakció

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek számának emelkedése (leukocitózis)
- allergiás reakció (túlérzékenység)
- a beültetett csontvelő kilökődése (*graft-versus-host* betegség)
- a vér magas húgysavszintje, ami köszvényt okozhat (hiperurikémia) (emelkedett húgysavszint a vérben)
- a máj kis visszereinek elzáródása miatt bekövetkező májkárosodás (veno-okkluzív betegség)
- a tüdők légszomjat eredményező működési zavara (légzési elégtelenség)
- a tüdő duzzanata és/vagy folyadék a tüdőben (tüdőödéma)
- tüdőgyulladás (a tüdő kötőszöveteinek gyulladása)
- kóros mellkasröntgenlelet (tüdőbeszűrődés)
- tüdővérzés (pulmonális vérzés)
- az oxigénfelszívódás elmaradása tüdőben (hipoxia)
- dudoros bőrkiütés (makulopapuláris kiütés)
- a csontok sűrűségének csökkenésével, azok gyengébbé, törékenyebbé válásával és a törés valószínűségének emelkedésével járó betegség (csonttritkulás)
- az injekció beadásának helyén jelentkező reakció

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- erős csont-, mellkas-, bél- vagy ízületi fájdalom (sarlósejtes anémia sarlósejtes krízissel)
- hirtelen kialakuló, életet veszélyeztető allergiás reakció (anafilaxiás reakció)
- az ízületek duzzanata és fájdalma, amely a köszvényben tapasztaltnál hasonló (álköszvény)
- a szervezet folyadékháztartásának megváltozása, amely vizenyős duzzanatot okozhat (folyadékterfogat eltérések)
- a bőr véreinek gyulladása (után vaszkulitisz)
- szilvakék, a bőrből kiemelkedő, fájdalmas kiütések a végtagokon és esetenként az arcon, illetve a nyakon, amelyek lázzal járnak (Sweet-szindróma)
- a reumás ízületi gyulladás súlyosbodása
- a vizelet szokatlan megváltozása
- csökkent csontsűrűség
- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladása, lásd 2. pont

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Nivestim-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2°C - 8°C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható! Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

A fecskendő kivehető a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25°C-on) tartható egyszer, maximum 15 napos időtartamra.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha észreveszi, hogy opálos vagy részecskék vannak benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Nivestim?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim. 60 millió egység (600 mikrogramm) vagy 96 millió egység (960 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz milliliterenként.
- Nivestim 12 millió egység/0,2 ml oldatos injekció/infúzió, minden előretöltött fecskendő 12 millió egység (120 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,2 ml-enként (0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió, minden előretöltött fecskendő 30 millió egység (300 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-enként (0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió, minden előretöltött fecskendő 48 millió egység (480 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-enként (0,96 mg/ml).
- Egyéb összetevők: tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit E420, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

Milyen a Nivestim külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Nivestim tiszta, színtelen oldatos injekció/infúzió előretöltött üveg fecskendőben, injekciós tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédővel. A tűvédő kupak epoxiprént (a természetes latexnek, a kaucsukfa nedvének egy származéka) tartalmaz, amely érintkezhet a tűvel.

1, 5, 8, vagy 10 előretöltött fecskendőt tartalmaz egy csomag. Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Információk az öninjekciózásról

Ez a rész azzal kapcsolatos információkat tartalmaz, hogy miként adhatja be magának a Nivestim injekciót. Fontos, hogy ne próbálja beadni magának az injekciót addig, amíg az orvostól vagy nővértől nem kapta meg az ehhez szükséges speciális tájékoztatást. Ugyancsak fontos, hogy a fecskendőt majd egy szűrőbiztos tartályban semmisítse meg. Ha nem biztos abban, hogyan kell beadnia saját magának a készítményt vagy bármilyen egyéb kérdése van, kérjen segítséget az orvostól vagy a nővértől.

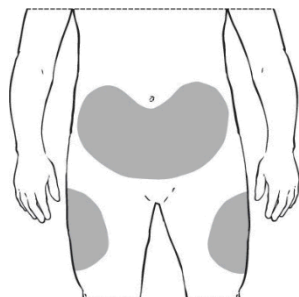
Hogyan fecskendezem be magamnak a Nivestim injekciót?

A Nivestim-et általában naponta egyszer kell a bőr alatti szövetbe injekció formájában beadni. A befecskendezésnek ezt a módját subcutan injekciónak nevezik.

Az, hogy megtanulja beadni magának az injekciót, azt jelenti, hogy nem kell otthon a nővérrre várni, nem kell bemennie a kórházba vagy a klinikára minden nap, hogy megkapja az injekciót.

Minden nap ugyanabban az időpontban kell beadnia az injekciót. Az injekció beadásának legmegfelelőbb helyei:

- a comb elülső része,
- a has, kivéve a köldök körüli területet.



Váltogassa az injekció beadási helyét naponta, hogy megelőzze a fájdalom fellépését egy adott helyen.

A beadáshoz szükséges eszközök

A subkután injekció beadásához szükséges eszközök:

- Egy felbontatlan Nivestim előretöltött fecskendő.

- Egy tűtartály (szűrásálló tartály) a használt fecskendők biztonságos megsemmisítése érdekében.
- Fertőtlenítésre alkalmas törlőkendők (ha a kezelőorvos vagy a nővér javasolta).

Hogyan adom be magamnak bőr alá (subcutan) alkalmazva a Nivestim injekciót?

1. Próbálja meg mindennap kb. ugyanabban az időpontban beadni magának az injekciót.
2. Vegye ki a Nivestim fecskendőt a hűtőből és hagyja, hogy felmelegedjen szobahőmérsékletűre (kb. 25°C). Ez körülbelül 15-30 percet vesz igénybe. Ellenőrizze a dátumot a csomagoláson, hogy megbizonyosodjon róla, hogy még nem járt le a készítmény. Bizonyosodjon meg róla, hogy a tűgyűjtő konténer a közelben van.
3. Keressen egy kényelmes, jól megvilágított helyet, és ellenőrizze az Önnek rendelt adagot.
4. Alaposan mosson kezet vízzel és szappannal.
5. Távolítsa el a fecskendőt a buboréksomagolásból és ellenőrizze, hogy az oldat tiszta, színtelen és nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja a Nivestim fecskendőt, ha az oldat lebegő részecskéket tartalmaz, vagy ha folyadék szivárgott ki a fecskendőből.
6. Tartsa a tűvel ellátott fecskendőt felfelé. Távolítsa el a védőkupakot az injekciós tűről. A fecskendő most már használatra kész. Lehetséges, hogy apró légbuborékokat észlel a fecskendőben. Az injektálás előtt nem szükséges ezeket a légbuborékokat eltávolítani. Az oldat légbuborékokkal együtt történő injektálása veszélytelen.
7. Döntse el, hova fogja beadni az injekciót, keressen egy helyet a hasán vagy a combok elülső oldalán. Mindig új helyet keressen. Ne válasszon olyan bőrterületet, amely érzékeny, piros, felhorzsolt vagy megkarcolt. Ha kezelőorvosa vagy a nővér úgy ajánlotta, tisztítsa meg a bőrfelületet egy fertőtlenítő kendővel.
8. Csípje össze a bőrt egy nagyobb felületen, vigyázva, hogy ne érjen a megtisztított területhez.
9. Szúrja bele kb. 45°-os szögben a bőrbe a tűt a másik kezével.



10. Finoman húzza vissza a dugattyút, hogy ellenőrizze, megjelenik-e vér a fecskendőben. Ha vért lát a fecskendőben, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre. A dugattyút lassan, egyenletesen nyomja befelé, amíg a fecskendő egész tartalma kiürül.
11. A folyadék befecskendezése után húzza ki a tűt a bőrből.
12. Bizonyosodjon meg arról, hogy a tűvédő befedi a tűt az alábbiakban ismertetett aktív tűvédő vagy passzív tűvédő használati utasításai szerint.
13. Helyezze a fecskendőt a tűtartályba. Ne próbálja visszahelyezni a védőkupakot.

- A használt fecskendőt tartsa gyermekektől elzárva.
- Használt fecskendőt **SOHA** ne dobjon ki normál háztartási hulladékgyűjtőbe!

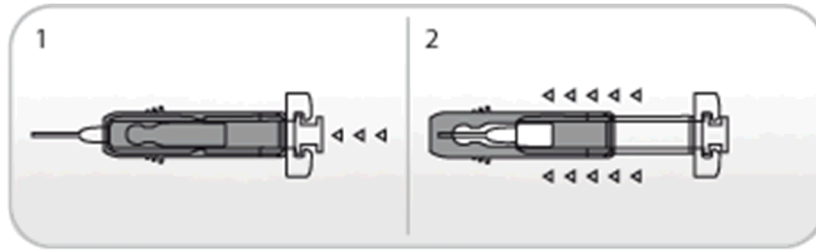
Ne feledje

A legtöbb ember meg tudja tanulni beadni magának a subcutan injekciót, de ha ez Önnek sok nehézséget okoz, bátran kérjen segítséget és tanácsot az orvostól vagy a nővértől.

Az aktív UltraSafe tűvédő használata Nivestim 12 millió egység/0,2 ml oldatos injekció/infúzió esetén

Az előretöltött fecskendő UltraSafe tűvédővel rendelkezik, amely a tűszúrás okozta sérülések megelőzésére szolgál. Amikor kézbe veszi az előretöltött fecskendőt, tartsa a kezét a tű mögött.

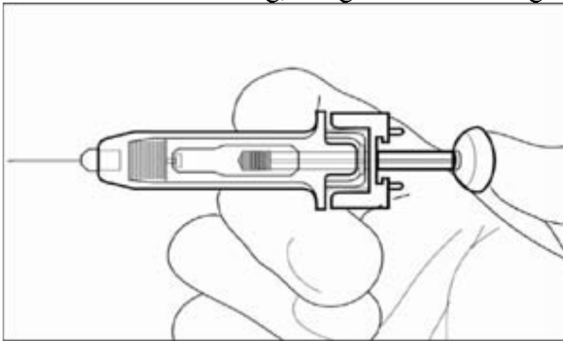
1. Adja be az injekciót a fentiek szerint.
2. Ha befejezte az injekciózást, csúsztassa előre a tűvédőt, amíg az teljesen el nem fedi a tűt. (Az eszköz a helyére illeszkedett.)



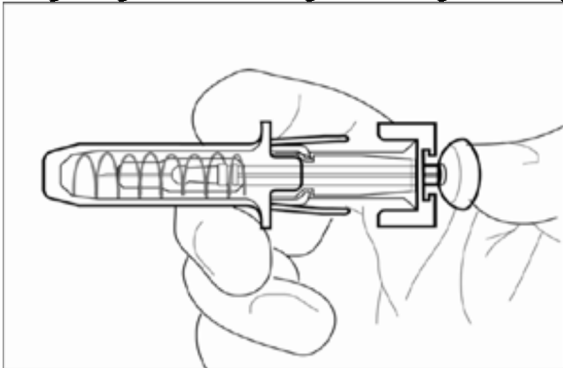
A passzív UltraSafe tűvédő használata Nivestim 30 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió és Nivestim 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció/infúzió esetén

Az előretöltött fecskendő Ultrasafe tűvédővel rendelkezik, amely a tűszúrás okozta sérülések megelőzésére szolgál. Amikor kézbe veszi az előretöltött fecskendőt, tartsa a kezét a tű mögött.

1. Adja be az injekciót a fentiek szerint.
2. Nyomja a dugattyút a tolóka végénél fogva, amíg a teljes adag beadásra kerül. A passzív tűvédő NEM aktiválódik addig, amíg a TELJES adag nincs beadva.



3. Húzza ki a tűt a bőrből, utána engedje el a dugattyút és hagyja a fecskendőt felfelé mozogni, amíg az egész tű biztonságosan a megfelelő helyen rögzül.



AZ ALÁBBI INFORMÁCIÓK KIZÁRÓLAG EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLNAK:

A Nivestim nem tartalmaz tartósítószert. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt a Nivestim fecskendők szigorúan egyszer használatosak.

Véletlenül bekövetkező 24 órás fagyáspont alatti hőmérsékleten való tárolás nincs kedvezőtlen hatással a Nivestim stabilitására. A fagyott előretöltött fecskendőket fel lehet olvasztani és azután hűtve tárolni a későbbi felhasználás céljából. Ha 24 óránál tovább van fagyott állapotban vagy több mint egyszer fagyott meg, akkor a Nivestim-et NEM szabad felhasználni.

A Nivestim-et tilos nátrium-klorid oldattal hígítani. Ez a készítmény nem keverhető más készítményekkel, csak amelyek az alábbiakban említésre kerülnek. A hígított filgrasztim adszorbeálódhat az üveg vagy műanyag felületekhez, kivéve, ha az alábbiak szerint hígítják.

Szükség esetén a Nivestim 5%-os glükózoldattal hígítható. A végső hígított koncentráció semmilyen körülmények között ne legyen 0,2 millió egység/ml (2 mikrogramm/ml) értéknél alacsonyabb. Felhasználás előtt az oldatot vizuális ellenőrzésnek kell alávetni. Csak a tiszta, részecskétől mentes oldatot szabad felhasználni.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió egység/ml (15 mikrogramm/ml)-nél alacsonyabb koncentrációban adják, humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni, hogy biztosítható legyen a végső, 2 mg/ml-es koncentráció.

Példa: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió egységnél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni. Ha a filgrasztimot 5%-os glükózoldattal hígítják, az így elkészített oldat kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, mint például PVC-vel, poliolefinnel (a polipropilén és polietilén egy kopolimerje) és polipropilénnel.

Hígítás után: A hígított oldatos infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitását 2-8°C-on bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontás utáni tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelősségét képezik, ami szokásos esetben, 2-8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.