

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nivestim 12 MV/0,2 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Nivestim 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Nivestim 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Nivestim 12 MV/0,2 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

Kiekviename ml injekcinio ar infuzinio tirpalo yra 60 milijonų vienetų (MV) (600 mikrogramų [µg]) filgrastimo (filgrastimum)*.

Kiekviename 0,2 ml užpildytame švirkšte yra 12 milijonų vienetų (MV) (120 mikrogramų [µg]) filgrastimo (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

Kiekviename ml injekcinio ar infuzinio tirpalo yra 60 milijonų vienetų (MV) (600 mikrogramų [µg]) filgrastimo (filgrastimum)*.

Kiekviename 0,5 ml užpildytame švirkšte yra 30 milijonų vienetų (MV) (300 mikrogramų [µg]) filgrastimo (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

Kiekviename ml injekcinio ar infuzinio tirpalo yra 96 milijonai vienetų (MV) (960 mikrogramų [µg]) filgrastimo (filgrastimum)*.

Kiekviename 0,5 ml užpildytame švirkšte yra 48 milijonai vienetų (MV) (480 mikrogramų [µg]) filgrastimo (0,96 mg/ml).

* rekombinantinis metionilintas granulocitų koloniją stimuliuojantis faktorius (G-KSF), gaminamas rekombinantine DNR technologija iš *E.coli* (BL21).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekviename tirpalo ml yra 50 mg sorbitolio (E420) (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas (injekcija ar infuzija).

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis.

4. Klinikinė informacija

4.1 Terapinės indikacijos

Neutropenijos trukmės ir febrilinės neutropenijos dažnio mažinimas pacientams, įprastiniais citotoksinais chemoterapiniais preparatais gydomiems nuo vėžio (išskyrus lėtinę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą) bei neutropenijos trukmės mažinimas pacientams, kuriems persodinus kaulų čiulpus po mieloabliacinio gydymo, yra didesnė ilgalaikės sunkios neutropenijos rizika. Citotoksinais chemoterapiniais preparatais gydomiems suaugusiems žmonėms ir vaikams filgrastimo saugumas ir veiksmingumas yra panašūs.

Periferinio kraujo kamieninių ląstelių (PKKL) mobilizavimas.

Neutrofilų kiekio didinimas bei su infekcija susijusių reiškinų dažnio ir trukmės mažinimas ilgalaikio gydymo filgrastimu metu sunkia įgimta, cikline arba idiopatine neutropenija sergantiems vaikams ir suaugusiems žmonėms, kurių absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ir kuriems buvo sunki arba pasikartojanti infekcinė liga.

Progresavusia ŽIV liga sergančių pacientų nuolatinės neutropenijos (ANS $\leq 1 \times 10^9/l$) gydymas, siekiant sumažinti bakterinės infekcijos riziką, tuo atveju, jeigu kitokios neutropenijos gydymo priemonės netinka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti filgrastimu galima pradėti tik bendradarbiaujant su onkologijos centru, kurio personalas turi gydymo G-KSF ir kraujo ligų gydymo patirties bei reikiamą diagnostinę įrangą.

Mobilizavimo ir aferezės procedūros turi būti atliekamos bendradarbiaujant su onkologijos-hematologijos centru, kurio personalas turi priimtiną patirties šioje srityje ir kuriame gali būti tinkamai atliekamas kraujodaros kamieninių ląstelių stebėjimas.

Iprastinė citotoksinė chemoterapija

Dozavimas

Rekomenduojama filgrastimo dozė yra 0,5 MV (5 μg)/kg/ per parą. Pirmą filgrastimo dozę galima leisti praėjus mažiausiai 24 valandoms po citotoksinės chemoterapijos. Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu po oda buvo leista 230 $\mu g/m^2$ /per parą dozė (nuo 4,0 iki 8,4 $\mu g/kg$ /per parą).

Filgrastimo reikia kasdien leisti tol, kol praeis laukiamas didžiausias neutrofilų kiekio sumažėjimas ir jų skaičius vėl sunormalės. Tikėtina, kad po įprastinės solidinių navikų, limfomų bei limfoidinės leukemijos chemoterapijos minėti kriterijai bus pasiekti per 14 gydymo dienų. Po indukcinio ir konsolidacinio ūminės mieloidinės leukemijos gydymo šiuo vaistiniu preparatu gali tekti gydyti daug ilgiau (net 38 paras) priklausomai nuo gydymui vartotų citotoksinių chemoterapinių preparatų rūšies, dozės ir vartojimo metodo.

Citotoksine chemotarpija gydomiems pacientams laikinas neutrofilų skaičiaus padidėjimas paprastai stebimas praėjus 1-2 paroms nuo gydymo filgrastimu pradžios. Vis dėlto, kad atsakas į gydymą būtų ilgalaikis, gydymo filgrastimu negalima nutraukti tol, kol nepraeis didžiausias neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir kol neutrofilų kiekis vėl nesunormalės. Per anksti, t. y. nesulaukus tikėtino didžiausio neutrofilų kiekio sumažėjimo, gydymą filgrastimu nutraukti nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Filgrastimo kasdien galima arba leisti po oda, arba praskiestą 5 % gliukozės tirpalu infuzuoti per 30 minučių į veną (žr. 6.6 skyrių). Dažniausiai geriau tinka poodinis vartojimo būdas. Tam tikri vienkartinės dozės tyrimų duomenys rodo, kad į veną suleisto vaistinio preparato poveikis gali būti trumpesnis. Klinikinė šių duomenų reikšmė gydymo kartotinėmis dozėmis metu nėra aiški. Vartojimo būdo parinkimas turi priklausyti nuo individualių klinikinių aplinkybių.

Pacientams, kuriems prieš kaulų čiulpų transplantaciją taikomas mieloabliacinis gydymas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė filgrastimo paros dozė yra 1 MV (10 μg)/kg kūno svorio per parą. Pirmą filgrastimo dozę reikia leisti praėjus mažiausiai 24 valandoms po citotoksinės chemoterapijos ir mažiausiai 24 valandoms po kaulų čiulpų infuzijos.

Didžiausiam neutrofilų skaičiaus sumažėjimui praėjus, filgrastimo paros dozę, atsižvelgiant į neutrofilų atsaką, reikia nustatyti taip, kaip nurodyta žemiau esančioje lentelėje.

Neutrofilų skaičius	Filgrastimo dozės keitimas
> $1 \times 10^9/l$ 3 paras iš eilės	Paros dozę sumažinti iki 0,5 MV (5 μ g) / kg kūno svorio
Po to, jei ANS išlieka > $1 \times 10^9/l$ dar kitas 3 dienas iš eilės	Gydymą filgrastimu nutraukti
Jei gydymo laikotarpiu ANS sumažėja iki < $1 \times 10^9/l$, filgrastimo dozę vėl reikia didinti taip, kaip nurodyta aukščiau.	

ANS = absoliutus neutrofilų skaičius

Vartojimo metodas

Filgrastimą galima skirti 30 minučių arba 24 valandų trukmės infuzijos į veną būdu arba nuolatinės 24 valandų infuzijos po oda būdu. Prieš infuziją filgrastimą reikia praskiesti 20 ml 5 % gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

PKKL mobilizavimui pacientams, kuriems po mielosupresinės arba mieloabliacinės terapijos atliekama autologinių PKKL transplantacija

Dozavimas

PKKL mobilizavimui rekomenduojama filgrastimo paros dozė, kai gydoma vien juo, yra 1 MV (10 μ g)/kg kūno svorio, vartojama 5-7 dienas iš eilės. Leukaferazės atlikimo laikas: dažnai pakanka atlikti vieną ar dvi leukaferazes 5-ąją ir 6-ąją gydymo dieną. Kitomis aplinkybėmis gali prireikti papildomos leukaferazės. Filgrastimo reikia leisti iki paskutinės leukaferazės.

PKKL mobilizavimui po mielosupresinės chemoterapijos rekomenduojama filgrastimo paros dozė yra 0,5 MV (5 μ g)/kg kūno svorio. Ją reikia leisti pradant nuo pirmosios dienos po chemoterapijos pabaigos iki tol, kol praeis tikėtinas didžiausias neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir jų kiekis sunormalės. Leukaferazę reikia atlikti tuo metu, kai ANS nuo < $0,5 \times 10^9/l$ didėja iki > $5 \times 10^9/l$. Pacientams, kuriems ekstensyvi chemoterapija taikyta nebuvo, dažniausiai pakanka vienos leukaferazės. Kitomis aplinkybėmis rekomenduojama atlikti papildomas leukaferazes.

Vartojimo metodas

Vien filgrastimo terapija, skirta PKKL mobilizuoti:

Filgrastimą galima skirti 24 valandų nuolatinės infuzijos po oda arba injekcijos po oda būdu. Prieš infuziją filgrastimą reikia atskiesti 20 ml 5 % gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Filgrastimo terapija, skirta PKKL mobilizuoti po mielosupresinės chemoterapijos:

Filgrastimą reikia leisti injekcijos po oda būdu.

Sveikų donorų PKKL mobilizavimui prieš alogeninių PKKL transplantaciją.

Dozavimas

Sveikų donorų PKKL mobilizavimui reikia 4-5 paras iš eilės skirti 1,0 MV (10 μ g)/kg kūno svorio filgrastimo paros dozę. Leukaferazę reikia pradėti 5-ąją dieną ir, jei reikia, tęsti iki 6-osios dienos, kad būtų galima surinkti 4×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg recipientų kūno svorio.

Vartojimo metodas

Filgrastimą reikia leisti injekcijos po oda būdu.

Pacientams, sergantiems sunkia lėtine neutropenija (SLN)

Dozavimas

Įgimta neutropenija: rekomenduojama pradinė paros dozė yra 1,2 MV (12 µg)/kg kūno svorio. Ji leidžiama po oda per vieną arba kelis kartus.

Idiopatinė ar ciklinė neutropenija: rekomenduojama pradinė paros dozė yra 0,5 MV (5 µg)/kg kūno svorio. Ji leidžiama po oda per vieną arba kelis kartus.

Dozės nustatymas. Filgrastimo reikia vartoti kasdien injekcijos po oda būdu, kol neutrofilų skaičius taps ir išliks didesnis negu $1,5 \times 10^9/l$. Atsakai pasireiškus, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą dozę, palaikančią šį kiekį. Tinkamam neutrofilų kiekiui palaikyti būtinas ilgalaikis kasdienis gydymas. Po 1-2 gydymo savaičių pradinę dozę galima 2 kartus padidinti arba sumažinti, atsižvelgiant į paciento atsaką. Po to dozę kas 1-2 savaitės galima individualiai keisti, kad vidutinis neutrofilų skaičius būtų tarp $1,5 \times 10^9/l$ ir $10 \times 10^9/l$. Greičiau dozę galima didinti pacientams, sergantiems sunkiomis infekcinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu 97 % į gydymą reagavusių pacientų visiškai atsakas pasireiškė nuo ≤ 24 µg/kg kūno svorio paros dozės. Didesnės negu 24 µg/kg kūno svorio filgrastimo paros dozės ilgalaikis saugumas pacientams, sergantiems SLN, netirtas.

Vartojimo metodas

Įgimta, idiopatinė arba ciklinė neutropenija: filgrastimą reikia leisti injekcijos po oda būdu.

ŽIV infekuotiems pacientams

Dozavimas

Neutropenijai gydyti:

Rekomenduojama pradinė filgrastimo paros dozė yra 0,1 MV (1 µg)/kg kūno svorio. Ją reikia didinti iki didžiausios 0,4 MV (4 µg)/kg kūno svorio, kol neutrofilų skaičius taps ir išliks normalus (ANS $> 2 \times 10^9/l$). Klinikinių tyrimų metu > 90 % pacientų, reagavusių į šias dozes, neutropenija išnyko vidutiniškai per 2 paras.

Nedideliam pacientų skaičiui (< 10 %) reikėjo net 1 MV (10 µg)/kg kūno svorio paros dozės, kad išnyktų neutropenija.

Normaliam neutrofilų skaičiui palaikyti:

Neutropenijai išnykus, reikia nustatyti mažiausią veiksmingą vaistinio preparato dozę normaliam neutrofilų skaičiui palaikyti. Rekomenduojama pradėti gydyti kas antra diena po oda leidžiama 30 MV (300 µg) paros doze. Priklausomai nuo ANS ją gali tekti keisti, kad neutrofilų kiekį būtų galima palaikyti $> 2 \times 10^9/l$. Klinikinių tyrimų metu $> 2 \times 10^9/l$ ANS palaikyti 30 MV (300 µg) paros dozę reikėjo leisti 1-7 dienas per savaitę. Vidutinis dozės vartojimo dažnis buvo 3 dienos per savaitę. Kad ANS būtų galima palaikyti $> 2 \times 10^9/l$, šiuo vaistiniu preparatu gali tekti gydyti ilgai.

Vartojimo metodas

Neutropenijai gydyti arba normaliam neutrofilų skaičiui palaikyti: filgrastimą reikia leisti injekcijos po oda būdu.

Senyvi pacientai

Klinikiniuose filgrastimo tyrimuose dalyvavo mažas senyvų pacientų skaičius, tačiau specifinių šios populiacijos žmonių tyrimų neatlikta, todėl specifinių dozavimo rekomendacijų pateikti nėra

galimybių.

Inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas

Filgrastimo poveikio pacientams, kuriems yra sunkus inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, tyrimai parodė, kad jų organizme vaistinio preparato farmakokinetikos ir farmakodinamikos pobūdis yra panašus į pacientų, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali. Minėtiems pacientams dozę keisti nebūtina.

SLN ir vėžiu sergantys vaikai ir paaugliai

65 % SLN tyrimuose dalyvavusių pacientų buvo jaunesni negu 18 metų. Gydomo veiksmingumas šios grupės pacientams, kurių dauguma sirgo įgimta neutropenija, buvo neabejotinas. Dėl SLN gydytiems vaikams ir paaugliams, palyginti su suaugusiais žmonėmis, vaistinio preparato saugumo pobūdis nesiskyrė.

Vaikų ir paauglių klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad citotoksine chemoterapija gydomiems suaugusiems žmonėms ir vaikams bei paaugliams filgrastimo saugumas ir veiksmingumas yra panašūs.

Vaikams ir paaugliams vaistinio preparato dozavimo rekomendacijos yra tokios pačios, kaip suaugusiems žmonėms, kuriems taikoma mielosupresinė citotoksine chemoterapija.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės pagal indikacijas

Padidėjęs jautrumas

Gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo, įskaitant anafilaksines reakcijas, atvejus filgrastimu gydytiems pacientams pradinio ar vėlesnio gydymo metu. Pacientų, kuriems pasireiškia kliniškai reikšmingas padidėjęs jautrumas, gydymą filgrastimu būtina nutraukti visam laikui. Pacientams, kuriems buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas filgrastimui ar pegfilgrastimui, skirti gydymo filgrastimu negalima.

Nepageidaujamas poveikis plaučiams

Gauta pranešimų apie nepageidaujamą poveikį plaučiams, ypač intersticinę plaučių ligą, po G-KSF pavartojimo. Pacientams, kuriems neseniai buvo infiltratų plaučiuose ar kurie neseniai sirgo plaučių uždegimu, gali būti didesnė nepageidaujamo poveikio plaučiams rizika. Plaučių sutrikimo požymiai, pvz., kosulys, karščiavimas ir dusulys, kartu su radiologiškai stebimais plaučių infiltracijos požymiais bei pablogėjusia kvėpavimo funkcija gali būti preliminariai ūminio respiracinio distreso sindromo (ŪRDS) požymiai. Tuomet filgrastimo vartojimą būtina nutraukti ir skirti reikiamą gydymą.

Glomerulonefritas

Gauta pranešimų apie glomerulonefrito atvejus filgrastimą ir pegfilgrastimą vartojantiems pacientams. Apskritai glomerulonefrito reiškiniai išnyko sumažinus dozę arba nutraukus filgrastimo ir

pegfilgrastimo vartojimą. Rekomenduojama stebėti šlapimo tyrimus.

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Kapiliarų pralaidumo sindromas, kuris, jei gydymas skiriamas pavėluotai, gali būti mirtinas, buvo aprašytas po granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių paskyrimo ir buvo apibūdinamas pasireiškiančia hipotenzija, hipoalbuminemija, edema ir hemokoncentracija. Pacientai, kuriems atsiranda kapiliarų pralaidumo sindromo simptomų, turi būti atidžiai stebimi ir gauti standartinį simptominių gydymą, kurio metu gali būti reikalinga intensyvi slauga (žr. 4.8 skyrių).

Splenomegalija ir blužnies plyšimas

Gauta pranešimų apie splenomegalijos, paprastai besimptomės, atvejus bei blužnies plyšimo atvejus pacientams ar sveikiems donorams po filgrastimo vartojimo. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai buvo mirtini. Dėl šios priežasties būtina atidžiai stebėti blužnies dydį (pvz., atliekant klinikinį ištyrimą ar ultragarsinį tyrimą). Donorams ir (arba) pacientams blužnies plyšimo diagnozę reikia įtarti, jei pasireiškia skausmas kairiojoje viršutinėje pilvo dalyje ar ties mentės viršūne. Nustatyta, kad filgrastimo dozės sumažinimas sulėtino ar sustabdė blužnies didėjimą pacientams, kuriems yra sunki lėtinė neutropenija, o 3% pacientų prirėkė splenektomijos.

Piktybinių ląstelių augimas

In vitro granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius gali skatinti mieloidinių ląstelių augimą, panašus poveikis galimas ir kai kurioms nemioidinėms ląstelėms.

Mielodisplazinis sindromas arba lėtinė mieloidinė leukemija

Gydymo filgrastimu saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems mielodisplaziniu sindromu arba lėtine mieloidine leukemija, netirtas. Todėl šiomis ligomis sergančių pacientų filgrastimu gydyti negalima. Būtinai didelis atidumas, kad lėtinės mieloidinės leukemijos blastinę transformaciją būtų galima atskirti nuo ūminės mieloidinės leukemijos.

Ūminė mieloidinė leukemija

Saugumo ir veiksmingumo duomenys pacientams, sergantiems antrine ŪML, yra nepakankami, todėl jiems filgrastimo reikia skirti atsargiai. Filgrastimo saugumas ir veiksmingumas gydant *de novo* ŪML sergančius < 55 metų pacientus su gerais citogenetikos rodmenimis (t(8;21), t(15;17) ir inv(16)) netirtas.

Trombocitopenija

Gauta pranešimų apie trombocitopenijos atvejus pacientams, vartojusiems filgrastimo. Reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių, ypač pirmąsias gydymo filgrastimu savaites. Jeigu pacientams, kuriems yra sunki lėtinė neutropenija, pasireiškia trombocitopenija, t.y. trombocitų kiekis tampa mažesnis negu $100 \times 10^9/l$, reikia apsvarstyti, ar gydymą filgrastimu laikinai nutraukti, ar sumažinti jo dozę.

Leukocitozė

Mažiau negu 5 % vėžiu sergančių pacientų, gydomų didesne negu 0,3 MV/kg kūno svorio (3 μg/kg per parą) filgrastimo paros doze, leukocitų skaičius buvo $100 \times 10^9/l$ arba didesnis. Nepageidaujamo poveikio, tiesiogiai priklausomo nuo šio laipsnio leukocitozės, nepastebėta. Vis dėlto, atsižvelgiant į galimą riziką, susijusią su sunkia leukocitoze, gydant filgrastimu reikia reguliariai matuoti baltųjų kraujo ląstelių kiekį. Jei jis po tikėtino didžiausio sumažėjimo viršija $50 \times 10^9/l$, gydymą filgrastimu būtina nedelsiant nutraukti. Tačiau, skiriant filgrastimą PKKL mobilizacijai, jo vartojimą reikia nutraukti ar sumažinti dozę tuo atveju, jei leukocitų skaičius tampa $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogeniškas

Kaip ir visiems gydomiesiems baltymams, galimas imunogeniško pasireiškimas. Antikūnų prieš filgrastimą atsiradimo dažnis paprastai yra mažas. Surišančių antikūnų atsiranda, kaip ir tikimasi iš visų biologinių preparatų, tačiau kol kas jie nėra susiję su neutralizuojančiu aktyvumu.

Aortitas

Užregistruota atvejų, kai, pavartojus G-KSF, sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems vėžiu, pasireiškė aortitas. Pasireiškė tokie simptomai kaip karščiavimas, pilvo skausmas, negalavimas, nugaros skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai (pvz., C-reaktyvaus baltymo kiekis ir baltųjų kraujo ląstelių skaičius). Daugeliu atvejų aortitas diagnozuotas atlikus kompiuterinės tomografijos tyrimą ir paprastai praėdavo nustojus vartoti G-KSF (žr. 4.8 skyrių).

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, susiję su gretutinėmis ligomis

Specialios atsargumo priemonės pjautuvinės anemijos geno nešiotojams ir sergant pjautuvine anemija

Pjautuvine anemija sergantiems pacientams bei šios ligos geno nešiotojams filgrastimo vartojimas provokavo ligos krizę, kuri kartais buvo mirtina. Gydytojai privalo atsargiai skirti filgrastimo pjautuvinės anemijos geno nešiotojams ar pjautuvine anemija sergantiems pacientams.

Osteoporozė

Ligoniams, sergantiems osteoporozine kaulų liga ir be pertraukos ilgiau kaip 6 mėnesius gydomiems filgrastimu, gali prireikti stebėti kaulų tankį.

Specialūs įspėjimai vėžiu sergantiems pacientams

Filgrastimo negalima vartoti siekiant padidinti citotoksinių chemoterapinių vaistinių preparatų dozes daugiau, negu nurodyta nustatytoje dozavimo schemose.

Rizika, susijusi su chemoterapinių preparatų dozės didinimu

Gydant didelėmis chemoterapinių vaistinių preparatų dozėmis, būtinas specialus atsargumas, kadangi neįrodyta, kad toks gydymas pagerintų naviko pasekmes, o didesnės chemoterapinių vaistinių preparatų dozės gali sustiprinti toksinį poveikį, įskaitant poveikį širdžiai, plaučiams, nervų sistemai ir odai (reikia vadovautis specifinių preparatų charakteristikų santraukomis).

Chemoterapijos poveikis eritrocitams ir trombocitams

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinės chemoterapijos sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Dėl galimo gydymo didesnėmis chemoterapinių preparatų dozėmis (pvz., visomis skirtos gydymo schemos dozėmis) pacientui gali kilti didesnė trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai tikrinti trombocitų skaičių ir hematokrito rodmenis. Specialus atsargumas būtinas taikant monoterapiją ar kompleksinį gydymą chemoterapiniais vaistiniais preparatais, sukeliančiais sunkią trombocitopeniją.

Įrodyta, kad filgrastimo injekcijomis mobilizuotų PKKL vartojimas sumažina trombocitopenijos po mielosupresinės ar mieloabliacinės chemoterapijos sunkumą ir trukmę.

Mielodisplazinio sindromo ir ūminės mieloidinės leukemijos pasireiškimas krūties ir plaučių vėžiu sergantiems pacientams

Atliekant poregistracinio laikotarpio stebėjimo tyrimą, pastebėta, kad krūties ir plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi pegfilgrastimu (alternatyviu G-KSF vaistu) kartu su chemoterapija ir (arba) radioterapija, pasireiškė mielosplazinis sindromas (MDS) ir ūminė

mieloidinė leukemija (ŪML). Panašios sąsajos tarp filgrastimo ir MDS/ŪML nebuvo pastebėta. Vis dėlto, reikia stebėti krūties ir plaučių vėžiu sergančius pacientus dėl MDS/ŪML požymių ir simptomų.

Kitos specialios atsargumo priemonės

Pacientams, kuriems gerokai sumažėjęs mieloidinių kamieninių ląstelių kiekis, filgrastimo poveikis netirtas. Filgrastimas visų pirma veikia neutrofilų kamienines ląsteles, skatindamas jas didinti neutrofilų kiekį. Vadinasi, pacientams, kuriems kamieninių ląstelių kiekis sumažėjęs (pvz., tiems, kuriems buvo taikytas ekstensyvus spindulinis arba chemoterapinis gydymas, arba tiems, kurių kaulų čiulpuose yra naviko infiltratų), neutrofilų atsakas gali būti silpnesnis.

Pacientams, kuriems transplantacija buvo atlikta po gydymo didele chemoterapinių preparatų doze, retkarčiais pasitaikė kraujagyslių sutrikimų, įskaitant venų okliuzinę ligą ir skysčių tūrio pokyčius.

Buvo pranešimų apie transplantato prieš šeimininką ligos (TpŠL) ir mirties atvejus pacientams, kurie G-KSF buvo gydomi po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Kaulų čiulpų hemopoezinio aktyvumo padidėjimas, kaip atsakas į gydymą augimo faktoriumi, buvo susijęs su laikinu pataloginiu kaulų vaizdinių tyrimų rezultatu. Tai reikia turėti omenyje vertinant kaulų tyrimų vaizdus.

Specialūs įspėjimai pacientams, kuriems atliekamas PKKL mobilizavimas

Mobilizavimas

Tos pačios populiacijos pacientų atsitiktinių imčių žvalgomųjų tyrimų, kurių metu būtų lyginti du rekomenduojami mobilizavimo metodai (gydymas vien filgrastimu arba jo deriniu su mielosupresine chemoterapija), neatlikta. Skirtumo tarp atskirų pacientų ir tarp laboratorinių CD34⁺ ląstelių tyrimų duomenų laipsnis rodo, kad skirtingų tyrimų rezultatus tiesiogiai palyginti yra sunku. Vadinasi, rekomenduoti optimalų metodą taip pat sunku. Mobilizavimo metodą reikia parinkti atsižvelgiant į individualaus paciento gydymo tikslą.

Ankstesnė citotoksinių vaistinių preparatų ekspozicija

Pacientams, kuriems prieš tai buvo taikytas labai ekstensyvus mielosupresinis gydymas, PKKL mobilizavimas gali būti nepakankamas, kad būtų surinktas mažiausias rekomenduojamas jų kiekis ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ ląstelių/kg) arba kad pagreitetų trombocitų atsigaivimas iki tokio pat lygio.

Kai kuriems citotoksiniams vaistiniams preparatams būdingas ypatingas toksinis poveikis kamieninėms hemopoezės ląstelėms, todėl jie gali nepalankiai veikti kamieninių ląstelių mobilizavimą. Vaistiniai preparatai, tokie kaip melfanas, karmustinas (BCNU) ar karboplatina, ilgai vartojami prieš kamieninių kraujo ląstelių mobilizavimą, gali sumažinti surenkamų kamieninių ląstelių kiekį. Vis dėlto nustatyta, kad melfalano, karboplatinės arba BCNU derinys su filgrastimu yra veiksmingas kamieninių ląstelių mobilizavimui. Numatant atlikti PKKL transplantaciją, patariama kamieninių ląstelių mobilizavimą planuoti gydymo kurso pradžioje. Ypatingą dėmesį reikia atkreipti į tokių pacientų kamieninių ląstelių skaičių prieš pradėdant gydyti didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis. Jei pagal aukščiau nurodytus kriterijus mobilizuotų ląstelių skaičius yra nepakankamas, svarstytinas alternatyvus gydymo būdas, kuriam nebūtinos kamieninės ląstelės.

Surinktų kamieninių ląstelių kiekio įvertinimas

Vertinant iš filgrastimu gydytų pacientų surinktų kamieninių ląstelių kiekį, ypatingą dėmesį reikia skirti skaičiavimo metodui. CD34⁺ ląstelių skaičiaus nustatymo srovine citometrija rezultatai labai priklauso nuo naudotos metodikos tikslumo, todėl rekomenduojamą skaičių, paremtą kitų laboratorijų tyrimais, reikia interpretuoti atsargiai.

Ryšio tarp reinfuzuotų CD34⁺ ląstelių skaičiaus ir trombocitų atsigavimo greičio po didelių dozių chemoterapijos statistinė analizė rodo sudėtingą, bet nuolatinį ryšį.

Rekomenduojamas mažiausias CD34⁺ ląstelių kiekis $\geq 2 \times 10^6$ ląstelių/kg yra paremtas paskelbta klinicine patirtimi, lemiančia pakankamą kraujo sudėties atsigavimą. Atrodo, kad kiekis, kuris yra didesnis už minėtą mažiausią, koreliuoja su greitesniu atsigavimu, o mažesnis už minėtą mažiausią – su lėtesniu.

Specialios atsargumo priemonės sveikiems donorams, kuriems atliekamas PKKL mobilizavimas

Sveikiems donorams PKKL mobilizavimas tiesioginės klinikinės naudos neduoda, todėl svarstyti tik prieš planuojamą alogeninių kamieninių ląstelių transplantaciją.

PKKL mobilizavimą galima atlikti tik donorams, kurie atitinka įprastiniu klinikinį ir laboratorinius tinkamumo kamieninių ląstelių donorystei kriterijus, atkreipiant ypatingą dėmesį į kraujo rodiklius ir infekcines ligas.

Jaunesniems kaip 16 metų ir vyresniems kaip 60 metų sveikiems donorams filgrastimo saugumas ir veiksmingumas netirti.

Po gydymo filgrastimu ir leukaferzės 35 % tirtų asmenų stebėta laikina trombocitopenija (trombocitų $< 100 \times 10^9/l$). Iš jų dviems asmenims trombocitų skaičius buvo $< 50 \times 10^9/l$ ir toks sumažėjimas buvo priskirtas prie priklausomo nuo leukaferzės procedūros.

Jeigu reikia daugiau nei vienos leukaferzės, ypatingą dėmesį reikia skirti donorams, kurių trombocitų skaičius prieš leukaferzę $< 100 \times 10^9/l$. Paprastai aferezės negalima atlikti, jeigu trombocitų skaičius yra $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferzės negalima atlikti donorams, gydomiems antikoagulantais arba turintiems hemostazės sutrikimų.

Donorus, kurie G-KSF gydomi dėl PKKL mobilizavimo, reikia stebėti tol, kol sunormalėja kraujo rodikliai.

Po gydymo G-KSF sveikiems donorams stebėta laikina citogenetinė patologija. Jos reikšmė nežinoma.

Vis dėlto piktybinio mieloidinio klonų skatinimo rizikos atmesti negalima. Aferezės centrams rekomenduojama sistemingai registruoti ir stebėti kamieninių ląstelių donorus ne trumpiau kaip 10 metų, kad būtų galima užtikrinti ilgalaikio saugumo stebėjimą.

Specialiosios atsargumo priemonės filgrastimu mobilizuotų alogeninių PKKL recipientams

Turimi duomenys rodo, kad persodintų alogeninių kamieninių PKKL ir recipientų imunologinė sąveika gali būti susijusi su ūminės ir lėtinės TpŠL rizikos padidėjimu, palyginti su kaulų čiulpu persodinimu.

Specialios atsargumo priemonės pacientams, sergantiems SLN

Filgrastimo negalima skirti ligoniams, sergantiems sunkia įgimta neutropenija, kuriems vystosi leukemija arba yra leukemijos evoliucijos požymių.

Kraujo ląstelių kiekis

Galimi ir kitokių kraujo ląstelių kiekio pokyčiai, įskaitant anemiją ir trumpalaikį mieloidinių kamieninių ląstelių kiekio padidėjimą, todėl reikia atidžiai stebėti ląstelių skaičius.

Transformacija į leukemiją arba mielodisplazinį sindromą

Specialų dėmesį būtina skirti SLN diagnozei, kad šią ligą būtų galima atskirti nuo kitų hemopoezės sutrikimų, pvz., aplazinės anemijos, mielodisplazijos ir mieloidinės leukemijos. Prieš pradėdant gydyti, reikia pamatuoti visų kraujo ląstelių kieki, įskaitant diferencijuotą bei trombocitų skaičių, ir įvertinti kaulų čiulpų morfologiją bei kariotipą.

Klinikinių tyrimų metu filgrastimu gydomiems pacientams, sergantiems SLN, retai (maždaug 3 %) pasireiškė mielodisplazinis sindromas (MDS) ar leukemija. Tai stebėta tik pacientams, sergantiems įgimta neutropenija. MDS ir leukemija yra įprastos šios ligos komplikacijos ir jų ryšys su gydymu filgrastimu yra abejotinas. Maždaug 12 % pacientų, kuriems pradinio citogenetinio tyrimo rezultatai buvo normalūs, vėliau kartotinio įprastinio vertinimo metu buvo nustatyta pokyčių, įskaitant 7-osios chromosomos monosomiją. Dar neaišku, ar ilgalaikis pacientų, sergančių SLN, gydymas gali skatinti citogenetinių pokyčių, MDS arba leukeminės transformacijos atsiradimą. Tokiems pacientams rekomenduojama reguliariai (maždaug kas 12 mėnesių) atlikti morfologinius ir citogenetinius kaulų čiulpų tyrimus.

Kitos specialios atsargumo priemonės

Reikia atmesti laikinos neutropenijos priežastis, pvz., virusinę infekciją.

Hematurija buvo dažna, o keliems pacientams pasireiškė proteinurija. Norint šiuos reiškinius nustatyti, būtina reguliariai atlikti šlapimo tyrimus.

Vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas naujagimiams ir pacientams, sergantiems autoimunine neutropenija, netirtas.

Specialios atsargumo priemonės ŽIV užsikrėtusiems pacientams

Kraujo ląstelių kiekis

Reikia atidžiai matuoti ANS, ypač pirmosiomis gydymo filgrastimu savaitėmis. Kai kurie pacientai į gydymą gali reaguoti labai greitai ir jiems neutrofilų skaičius ženkliai gali padidėti jau po pradinės filgrastimo dozės. Pirmąsias 2–3 gydymo filgrastimu paras ANS kiekį rekomenduojama matuoti kasdien. Po to pirmas dvi gydymo savaites ANS rekomenduojama matuoti ne rečiau kaip du kartus per savaitę, palaikomojo gydymo metu – bent kartą per savaitę arba kartą kas antra savaitė. 30 MV (300 µg) filgrastimo paros doze gydant su pertraukomis, ilgaiui paciento ANS gali labai svyruoti. Norint nustatyti mažiausią ANS arba ANS didžiausio sumažėjimo metu, kraujo mėginius rekomenduojama imti prieš pat kiekvieną numatytą filgrastimo dozės injekciją.

Rizika, susijusi su padidintomis mielosupresinių vaistinių preparatų dozėmis

Gydymas vien filgrastimu neapsaugo nuo mielosupresinių vaistinių preparatų sukeltos trombocitopenijos ir anemijos. Dėl gydymo didesne šių vaistinių preparatų doze ar didesniu jų kiekiu kartu su filgrastimu pacientui gali padidėti trombocitopenijos ir anemijos rizika. Rekomenduojama reguliariai matuoti kraujo ląstelių skaičių (žr. aukščiau).

Infekcija ir piktybiniai procesai, sukelti mielosupresiją

Neutropenija gali pasireikšti dėl kaulų čiulpus infiltruojančios oportunistinės infekcijos, pvz., *Mycobacterium avium* komplekso, arba piktybinių navikų, pvz., limfomos. Pacientams, kuriems nustatyta kaulų čiulpus infiltruojanti infekcija ar piktybinis procesas, kartu su neutropenijai gydyti vartojamu filgrastimu reikia skirti tinkamą esamos ligos gydymą. Filgrastimo poveikis neutropenijai, atsiradusiai dėl kaulų čiulpus infiltruojančios infekcijos ar piktybinių navikų, netirtas.

Visi pacientai

Nivestim sudėtyje yra sorbitolio (E420). Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), nebent tai būtų neabejotinai būtina.

Kūdikiams ir mažiems vaikams (jaunesniems kaip 2 metų) įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN) dar gali būti nedideliu. Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio ar fruktozės, vartojimas į veną gali būti grėsmingas gyvybei ir yra draudžiamas šio amžiaus populiacijai, nebent yra viską nusverianti klinikinė būtinybė ir nėra kito pasirinkimo.

Prieš skiriant šio vaistinio preparato, būtina sužinoti išsamią kiekvieno paciento anamnezę dėl IFN.

Šio vaisto 0,6 mg/ml arba 0,96 mg/ml dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Filgrastimo, vartojamo tą pačią parą kaip ir mielosupresinė citotoksinė chemoterapija, saugumas ir veiksmingumas galutiniai neištyti. Dėl greitai besidalijančių mieloidinių ląstelių jautrumo mielosupresinei citotoksinei chemoterapijai filgrastimo nerekomenduojama leisti laikotarpiu nuo 24 valandų prieš chemoterapiją iki 24 valandų po jos. Preliminarūs nedidelio pacientų, gydytų filgrastimu ir 5-fluorouracilu, skaičiaus tyrimo duomenys rodo, kad gali pasunkėti neutropenija.

Galima sąveika su kitais kraujodaros augimo faktoriais ir citokiniais klinikinių tyrimų metu dar netyrinėta.

Kadangi litis skatina neutrofilų išsiskyrimą, todėl tikėtina, kad jis gali stiprinti filgrastimo poveikį. Nors ši sąveika oficialiai netirta, tačiau duomenų, kad ji būtų žalinga, nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie filgrastimo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai. Pastebėtas triušų embrionų žuvimo padažnėjimas, kai ekspozicija buvo daug kartų didesnė už klinikinę ir pasireiškė toksinis poveikis patelei (žr. 5.3 skyrių). Yra publikuotų pranešimų apie tai, kad filgrastimo prasiskverbimas per nėščių moterų placentą buvo įrodytas.

Filgrastimo nėštumo laikotarpiu vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Nežinoma, ar filgrastimas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo filgrastimu.

Vaisingumas

Filgrastimas poveikio žiurkių patinų ir patelių reprodukciniam elgesiui ar vislumui nesukėlė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nivestim gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Pavartojus filgrastimo gali pasireikšti svaigulys (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, kurių gali atsirasti gydymo filgrastimo metu, yra anafilaksinė reakcija, sunkūs nepageidaujami reiškiniai plaučiuose (įskaitant intersticinę pneumoniją ir ŪRDS), kapiliarų pralaidumo sindromas, sunki splenomegalija / blužnies plyšimas, transformacija į mielodisplazinį sindromą arba leukemiją sunkia lėtine neutropenija sergantiems pacientams, transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL) pacientams po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos ar periferinio kraujo kamieninių ląstelių persodinimo ir ligos krizė pjautuvine anemija sergantiems pacientams.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, yra karščiavimas, raumenų ir kaulų skausmas (įskaitant kaulų skausmą, nugaros skausmą, artralgią, mialgią, galūnių skausmą, raumenų ir kaulų skausmą, raumenų ir kaulų skausmą krūtinėje ir kaklo skausmą), anemija, vėmimas ir pykinimas. Klinikinių tyrimų su vėžiu sergančiais pacientais metu raumenų ir kaulų skausmas buvo silpnas arba vidutinio stiprumo (10% pacientų) bei stiprus (3%).

b. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Toliau lentelėje pateikti duomenys rodo nepageidaujamas reakcijas, apie kurias gauta pranešimų iš klinikinių tyrimų arba buvo pranešta savanoriškai. Kiekvienoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas mažėjančio sunkumo tvarka

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnas (≥1/10)	Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)
Infekcijos ir infestacijos		Sepsis Bronchitas Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Šlapimo takų infekcija		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija Anemija ^e	Splenomegalija ^a Hemoglobino kiekio sumažėjimas ^e	Leukocitozė ^a	Blužnies plyšimas ^a Pjautuvinė anemija su krize
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui ^a Transplantato prieš šeimininką liga ^b	Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Sumažėjęs apetitas ^e Laktatdehidrogenazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Hiperurikemija Šlapimo rūgšties kiekio kraujyje padidėjimas	Gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas Pseudopodagra ^a (pirofosfatinė chondrokalcinozė) Skysčio tūrio reguliacijos sutrikimai

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnas (≥1/10)	Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)
Psichikos sutrikimai		Nemiga		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ^a	Svaigulys Hipestezija Parestezija		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija Hipotenzija	Venų okliuzinė liga ^d	Kapiliarų pralaidumo sindromas ^a Aortitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Hemoptizė Dispėja Kosulys ^a Burnos ir ryklės skausmas ^{a,e} Epistaksė	Ūminis respiracinio distreso sindromas ^a Kvėpavimo nepakankamumas ^a Plaučių edema ^a Kraujavimas iš plaučių Intersticinė plaučių liga ^a Plaučių infiltratai ^a Hipoksija	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas ^{a,e} Vėmimas ^{a,e} Pykinimas ^a	Burnos skausmas Vidurių užkietėjimas ^e		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Hepatomegalija Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas Gama gliutamiltansferazės aktyvumo padidėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija ^a	Išbėrimas ^a Eritema	Makulopapulinis išbėrimas	Odos vaskulitas ^a Sweet sindromas (ūmi febrilinė neutrofilinė dermatozė)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Kaulų ir raumenų skausmas ^c	Raumenų spazmai	Osteoporozė	Sumažėjęs kaulų tankis Reumatoidinio artrito paūmėjimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija Hematurija	Proteinurija	Glomerulonefritas Šlapimo pokyčiai

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos			
	Labai dažnas (≥1/10)	Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ^a Gleivinės uždegimas ^a Karščiavimas	Krūtinės ląstos skausmas ^a Skausmas ^a Astenija ^a Bendrasis negalavimas ^c Periferinė edema ^c	Injekcijos vietos reakcija	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Transfuzinė reakcija ^c		

^a Žr. c dalį (Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas).

^b Yra pranešimų apie pacientų po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos TpŠL ir mirties atvejus (žr. c skyrių).

^c Įskaitant kaulų skausmą, nugaros skausmą, artralgią, mialgią, galūnių skausmą, skeleto ir raumenų skausmą, krūtinės skeleto ir raumenų skausmą, kaklo skausmą.

^d Šių sutrikimų poregistraciniu laikotarpiu pastebėta pacientams, kuriems persodinti kaulų čiulpai arba atlikta PKKl mobilizacija.

^e Nepageidaujami reiškiniai, dažniau pasireiškę filgrastimą vartojusiems pacientams, palyginti su placebo grupe, ir susiję su gretutine piktybine liga arba citotoksine chemoterapija.

c. Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją, išbėrimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, dusulį (dispneją) ir hipotenziją. Šios reakcijos pasireiškė gydymo pradžioje arba gydymo eigoje. Bendrai jos dažniau pasireiškė suleidus vaistinio preparato į veną. Kai kuriais atvejais simptomai kartojosi pakartotinai pavartojus vaistinio preparato, ir tai rodė priežastinį ryšį. Pacientams, patyrusiems sunkią alerginę reakciją, filgrastimo vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Plaučių nepageidaujami reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie nepageidaujamus plaučių reiškinius, įskaitant intersticinę plaučių ligą, plaučių edemą ir plaučių infiltratą, kai kuriais atvejais pasibaigusius kvėpavimo nepakankamumu ar ūminiu respiraciniu distreso sindromu (ŪRDS), kuris gali būti mirtinas (žr. 4.4 skyrių).

Splenomegalija ir blužnies plyšimas

Gauta pranešimų apie splenomegalijos ir blužnies plyšimo atvejus po filgrastimo pavartojimo. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Pastebėta kapiliarų pralaidumo sindromo atsiradimo atvejų pacientams, vartojusiems granulocitų koloniją stimuliuojančio faktoriaus. Tai daugiausiai pasireiškė pacientams, sergantiems pažengusia piktybinio auglio liga, sepsiu, gydomiems sudėtiniais chemoterapiniais vaistiniais preparatais arba kuriems atliekama aferėzė (žr. 4.4 skyrių).

Odos vaskulitas

Gauta pranešimų apie odos vaskulitą pacientams, gydytiems filgrastimu. Vaskulito mechanizmas pacientams, gavusiems filgrastimo, nežinomas. Ilgalaikio gydymo atveju odos vaskulitas nustatytas 2% ligonių, sergančių sunkia lėtine neutropenija.

Leukocitozė

41% sveikų donorų buvo leukocitozė (leukocitų $> 50 \times 10^9/l$), o 35% donorų po filgrastimo ir leukaferozės buvo laikina trombocitopenija (trombocitų $< 100 \times 10^9/l$) (žr. 4.4 skyrių).

Sweet sindromas

Gauta pranešimų apie Sweet sindromą (ūminę febrilinę neutrofilinę dermatozę) filgrastimu gydytiems pacientams.

Pseudopodagra (pirofosfatinė chondrokalcinozė)

Buvo pranešta apie pseudopodagros (pirofosfatinės chondrokalcinozės) atvejus vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi filgrastimu.

Transplantato prieš šeimininką liga

G-KSF vartojusiems pacientams po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos registruota transplantato prieš šeimininką ligos ir mirties atvejų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

d. Vaikų populiacija

Klinikiniai tyrimai su vaikų populiacija parodė, kad filgrastimo saugumas ir efektyvumas yra vienodas kaip vaikams taip ir suaugusiems žmonėms, kuriems taikoma citotoksine chemoterapija, nepaisant su amžiumi susijusių filgrastimo farmakokinetikos skirtumų.

Nuolat pranešama tik apie pasireiškiantį skeleto-raumenų skausmą, kuris nesiskiria nuo tokio, patiriamo suaugusių žmonių populiacijos.

Šiuo metu nepakanka duomenų apie tolesnio filgrastimo vartojimo vaikams vertinimą.

e. Kitos specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Apskritai, citotoksinės chemoterapijos saugumo ar efektyvumo skirtumo tarp vyresnių nei 65 metų ir jaunų suaugusių asmenų (>18 metų), nenustatyta, bei klinikinė patirtis rodo, kad senyvų žmonių ir jaunų suaugusių žmonių atsakas į gydymą nėra skirtingas. Duomenų apie senyvų asmenų filgrastimo vartojimą kitais atvejais, išskyrus nustatytas indikacijas, nepakanka.

Vaikai, sergantys SLN

Yra pranešimų, kad sergantiems sunkia lėtine neutropenija vaikams, nuolat gydomiems filgrastimu, pasireiškė kaulų tankio sumažėjimo ir osteoporozės atvejų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Filgrastimo perdozavimo poveikis netirtas.

Gydymo filgrastimu nutraukimas paprastai lemia cirkuliuojančių neutrofilų kiekio sumažėjimą 50% per 1-2 paras. Jų kiekis sunormalėja per 1-7 paras.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – citokinai, ATC kodas – L03AA02

Nivestim yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Žmogaus G-KSF yra glikoproteinas, reguliuojantis funkcionuojančių neutrofilų gamybą ir išskyrimą iš kaulų čiulpų. Nivestim sudėtyje esantis rekombinantinis metionilintas G-KSF (filgrastimas) per 24 valandas ženkliai padidina neutrofilų skaičių periferiniame kraujyje ir šiek tiek padidina monocitų skaičių. Kai kuriems SLN sergantiems pacientams filgrastimas taip pat gali šiek tiek padidinti kraujyje cirkuliuojančių eozinofilų ir bazofilų skaičių, palyginti su pradiniu. Kai kuriems šių pacientų eozinofilija arba bazofilija galima jau prieš pradėdant gydyti. Gydant rekomenduojama doze, neutrofilų skaičiaus padidėjimas priklauso nuo dozės dydžio. Remiantis chemotaksinio ir fagocitinio aktyvumo tyrimais, dėl filgrastimo poveikio žmogaus organizme atsiradę nauji neutrofilai pasižymi normalia arba stipresne funkcija. Gydymą filgrastimu baigus, cirkuliuojančių neutrofilų skaičius per 1-2 paras sumažėja 50 %, o per 1-7 paras sunormalėja.

Filgrastimo vartojimas pacientams, kuriems taikoma citotoksinė chemoterapija, lemia reikšmingą neutropenijos ir febrilinės neutropenijos dažnio, sunkumo ir trukmės sumažėjimą. Gydymas filgrastimu reikšmingai sumažina febrilinės neutropenijos, antibiotikų vartojimo ir hospitalizacijos trukmę pacientams, kuriems kaulų čiulpų transplantacija atliekama po indukcinės ūminės mieloidinės leukemijos chemoterapijos arba mieloabliacinio gydymo. Karščiavimo ir dokumentuotos infekcijos dažnis nesumažėjo nė vienu iš šių vartojimo atvejų. Pacientų, kuriems kaulų čiulpų transplantacija buvo atliekama po mieloabliacinio gydymo, karščiavimo trukmė nesutrumpėjo

Gydant vien filgrastimu arba juo po chemoterapijos, kraujodaros kamieninės ląstelės mobilizuojamos į periferinę kraujotaką. Šios autologinės PKKLL gali būti surenkamos ir po gydymo didelėmis citotoksinių vaistinių preparatų dozėmis infuzuojamos vietoj kaulų čiulpų transplantacijos arba derinant su kaulų čiulpų transplantacija. Infuzuotos PKKLL greitina hemopoezės atsigavimą, mažina hemoraginių komplikacijų riziką bei trombocitų transfuzijų poreikį.

Gydymu filgrastimu mobilizuotų alogeninių PKKLL recipientų kraujas atsigauja daug greičiau, todėl reikšmingai sutrumpėja laikas iki neparemto trombocitų atsigavimo, palyginti su alogeninių kaulų čiulpų transplantacija.

Vieno Europoje atlikto retrospektyvaus tyrimo, vertinusio ūmine leukemija sergančių pacientų gydymą G-KSF po alogeninių kaulų čiulpų transplantacijos, duomenys rodo, kad gydymas G-KSF didina TpŠL, nuo gydymo priklausomo mirštamumo (GPM) ir mirtingumo riziką. Atskiros tarptautinio retrospektyvaus tyrimo, kuriame dalyvavo ūmine ar lėtine mieloidine leukemija sergantys pacientai, duomenimis, poveikio TpŠL, GPM ar mirtingumo rizikai nepastebėta. Alogeninių transplantatų tyrimų, įskaitant devynis perspektyvius atsitiktinių imčių tyrimus, aštuonis retrospektyvius tyrimus ir vieną kontrolinį tyrimą, metaanalizės duomenimis, poveikio ūminės TpŠL, lėtinės TpŠL arba ankstyvo nuo gydymo priklausomo mirštamumo rizikai pastebėta.

Santykinė TpŠL ir GPM rizika (95 % PI) GKSF gydant po kaulų čiulpų transplantacijos					
Publikacija	Tyrimo trukmė	N	Ūminė TpŠL II-IV laipsnio	Lėtinė TpŠL	GPM
Metaanalizė (2003)	1986–2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,7 (0,38; 1,31)
Europos retrospektyvus tyrimas (2004 m.)	1992–2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,3; 2,32)
Tarptautinis retrospektyvus tyrimas (2006 m.)	1995–2002 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,1 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Į analizę buvo įtraukti tyrimai, apimantys šiuo laikotarpiu atliktą kaulų čiulpų transplantaciją; kai kurių tyrimų metu buvo gydoma GM-KSF.

^b Į analizę buvo įtraukti pacientai, kuriems šiuo laikotarpiu buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija.

Filgrastimo skyrimas sveikiems donorams PKKL mobilizavimui prieš alogeninę PKKL transplantaciją

Sveikiems donorams 4–5 paras iš eilės po oda suleidus 10 µg/kg kūno svorio paros dozę, iš daugumos donorų per dvi leukoferezes galima surinkti $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ ląstelių / kg recipiento kūno svorio.

SLN (sunkia įgimta, cikline ar idiopatine neutropenija) sergantiems vaikams ar suaugusiems žmonėms, filgrastimo vartojimas lemia ilgalaikį ANS padidėjimą periferiniame kraujyje ir infekcijos bei su ja susijusių reiškinų dažnio sumažėjimą.

Filgrastimu gydant pacientus, užsikrėtusius ŽIV, palaikomas normalus neutrofilų skaičius, todėl galima pagal schemą taikyti antivirusinį ir (arba) kitokį mielosupresinį gydymą vaistiniaisiais preparatais. Nėra duomenų, kad pacientams, užsikrėtusiems ŽIV, gydymas filgrastimu padidintų ŽIV replikaciją.

In vitro G-KSF, kaip ir kiti hemopozės augimo faktoriai, stimuliuoja žmogaus endotelio ląsteles.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, vienos ir kartotinių dozių kryžminio tyrimo, kuriame dalyvavo 46 sveiki savanoriai, duomenys rodo, kad po oda ar į veną suleisto Nivestim farmakokinetika buvo panaši į lyginamojo preparato. Kito atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, kartotinių dozių, lyginamuoju preparatu kontroliuojamo kryžminio tyrimo, kuriame dalyvavo 50 sveikų savanorių, duomenys rodo, kad po oda suleisto Nivestim farmakokinetika buvo panaši į lyginamojo preparato.

Įrodyta, kad filgrastimo klirensas, suleidus tiek į veną, tiek po oda, vyksta pagal pirmos eilės farmakokinetiką. Filgrastimo pusinės eliminacijos laikas kraujo serume yra maždaug 3,5 val., klirenso greitis – apie 0,6 ml/min./kg. Filgrastimo ne daugiau kaip 28 paras nuolat lašinant į veną pacientams po autologinių kaulų čiulpų transplantacijos, vaistinio preparato organizme nesikaupė, pusinės eliminacijos lakas buvo panašus. Filgrastimo suleidus į veną arba po oda, koreliacija tarp dozės ir koncentracijos kraujo serume būna teigiama tiesinė. Rekomenduojamą dozę suleidus po oda, 8-16 valandų koncentracija kraujo serume būna didesnė negu 10 ng/ml. Pasiskirstymo kraujyje tūris yra maždaug 150 ml/kg.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Filgrastimo kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų (iki 1 metų trukmės) metu nustatyta pokyčių, susijusių su tikėtiniu farmakologiniu poveikiu, įskaitant leukocitų kiekio padidėjimą, mieloidinę kaulų čiulpų hiperplaziją, ekstramedulinę granulopoezę ir blužnies padidėjimą. Filgrastimo vartojimą nutraukus, visi šie pokyčiai išnyko.

Filgrastimo poveikis prenataliniam vystymuisi buvo vertinamas tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu. Organogenezės laikotarpiu triušiams į veną vartotas filgrastimas (80 µg/kg kūno svorio per parą)

sukėlė toksinį poveikį patelei, didino savaiminių vaikingumo nutrūkimų ir embriono žūties po implantacijos dažnį bei mažino vidutinį gyvų vados jauniklių skaičių bei vaisiaus kūno svorį.

Remiantis praneštais duomenimis apie kitą filgrastimo vaistinį preparatą, panašų į originalų, buvo gauti panašūs duomenys, be to, nustatytas padidėjęs vaisiaus apsigimimų dažnis vartojant 100 µg/kg kūno svorio paros dozę, kuri sukėlė toksinį poveikį patelei ir sisteminę ekspoziciją, kuri būna pacientams vartojant klinikinę 5 µg/kg kūno svorio paros dozę, viršijo maždaug 50-90 kartų. Toksinio nepageidaujamo poveikio embrionui ir vaisiui nesukelianti paros dozė buvo 10 µg/kg kūno svorio per parą, tai atitinka sisteminę ekspoziciją, maždaug 3-5 kartus viršijančią būnančią pacientams, vartojantiems klinikinę dozę.

Iki 575 µg/kg kūno svorio paros dozės toksinio poveikio vaikingai patelei ir vaisiui nesukėlė. Žiurkių, kurios perinataliniu ir laktacijos laikotarpiu vartojo filgrastimo, jaunikliams pasireiškė išorinės diferenciacijos ir augimo sulėtėjimas (kai paros dozė buvo ≥ 20 µg/kg kūno svorio) ir šiek tiek sumažėjo išgyvenamumo dažnis (kai paros dozė buvo 100 µg/kg kūno svorio).

Filgrastimo poveikio žiurkių patinų ar patelių vislumui nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Ledinė acto rūgštis
Natrio hidroksidas
Sorbitolis (E 420)
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Nivestim negalima skiesti natrio chlorido tirpalu.

Praskiestas filgrastimas gali adsorbuotis ant stiklinių arba plastikinių medžiagų paviršiaus, išskyrus atvejį, kai jis praskiedžiamas 5% gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Užpildytas švirkštas

30 mėnesių

Po praskiedimo

Praskiesto tirpalo, laikomo 2 °C–8 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą tirpalą reikia leisti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevertojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis medikas, tačiau ilgiau negu 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent praskiedimas buvo atliekamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atsitiktinė neilgesnė kaip 24 valandų užšalimo temperatūros ekspozicija Nivestim stabilumo neveikia. Užšalusius užpildytus švirkštus galima atšildyti ir po to laikyti šaldytuve iki kito vartojimo. Jeigu ekspozicija truko ilgiau negu 24 val. arba užpildytas švirkštas buvo užšalęs daugiau negu vieną kartą, Nivestim vartoti NEGALIMA.

Ambulatoriniam gydymui pacientas preparatą iš šaldytuvo gali išimti ir vienintelį kartą ne ilgiau kaip 15 dienų laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C). Šiam laikotarpiui pasibaigus, vaistinio preparato vėl į šaldytuvą dėti negalima, jį reikia sunaikinti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys ir speciali įranga vartojimui

Nivestim 12 MV/0,2 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

Užpildytas švirkštas (I tipo stiklo) su injekcine adata (iš nerūdijančio plieno), turinčia apsauginę priemonę, kuriame yra 0,2 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo.

Nivestim 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas, Nivestim 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

Užpildytas švirkštas (I tipo stiklo) su injekcine adata (iš nerūdijančio plieno), turinčia apsauginę priemonę, kuriame yra 0,5 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo.

Prie kiekvieno užpildyto švirkšto pritvirtinta adata, uždengta adatos dangteliu, kurio sudėtyje yra epoksipreno (natūralios gumos latekso darinio), galinčio prisiliesti prie adatos.

Pakuotės dydis: 1, 5, 8 arba 10 užpildytų švirkštų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Prireikus Nivestim galima praskiesti 5 % gliukozės tirpalu.

Praskiesti tiek, kad galutinė koncentracija būtų mažesnė negu 0,2 MV (2 µg)/ml niekada nerekomenduojama.

Prieš vartojimą tirpalą reikia apžiūrėti. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra dalelių.

Jeigu pacientas gydomas filgrastimo tirpalu, parskiestu iki mažesnės negu 1,5 MV (15 µg)/ml koncentracijos, reikia į jį pridėti tiek žmogaus serumo albumino (ŽSA), kad galutinė koncentracija būtų 2 mg/ml.

Pavyzdžiui, jeigu galutinis injekuojamo tirpalo tūris yra 20 ml, prie bendros mažesnės negu 30 MV (300 µg) filgrastimo dozės reikia pridėti 0,2 ml 20 % žmogaus serumo albumino (Ph. Eur.) tirpalo.

Nivestim sudėtyje konservantų nėra. Dėl galimos užteršimo mikroorganizmais rizikos Nivestim švirkštai skirti tik vienkartiniam naudojimui.

Praskiestas 5 % gliukozės tirpalu filgrastimas yra suderinamas su stiklu ir įvairiais plastikais, įskaitant PVC, poliolefiną (polipropileno ir polietileno kopolimerą) ir polipropilena.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-AI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. birželio 08 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. gegužės 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I)
UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santrauka] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nivestim 12 MV/0,2 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
filgrastimum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 12 milijonų vienetų (MV) (120 µg) filgrastimo 0,2 ml tirpalo (0,6 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, polisorbitas 80, sorbitolis (E 420) ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,2 ml

5 užpildyti švirkštai, kurių kiekviename yra 0,2 ml

8 užpildyti švirkštai, kurių kiekviename yra 0,2 ml

10 užpildytų švirkštų, kurių kiekviename yra 0,2 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam naudojimui.

Leisti į veną arba po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Prie užpildyto švirkšto yra prijungta apsauginė adatos priemonė, kad apsaugotų nuo adatos dūriu sukeliama sužeidimo. Kaip naudotis apsaugine adatos priemone, nurodyta pakuotės lapelyje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

Praskiestas tirpalas tinka vartoti 24 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8° C). Negalima užšaldyti.
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nivestim 12 MV/0,2 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nivestim 12 MV/0,2 ml injekcija ar infuzija
filgrastimum
s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nivestim 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
filgrastimum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 30 milijonų vienetų (MV) (300 µg) filgrastimo 0,5 ml tirpalo (0,6 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, polisorbitas 80, sorbitolis (E 420) ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,5 ml

5 užpildyti švirkštai, kurių kiekviename yra 0,5 ml

8 užpildyti švirkštai, kurių kiekviename yra 0,5 ml

10 užpildytų švirkštų, kurių kiekviename yra 0,5 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam naudojimui.

Leisti į veną arba po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Prie užpildyto švirkšto yra prijungta apsauginė adatos priemonė, kad apsaugotų nuo adatos dūriu sukeliama sužeidimo. Kaip naudotis apsaugine adatos priemone, nurodyta pakuotės lapelyje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

Praskiestas tirpalas tinka vartoti 24 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8° C). Negalima užšaldyti.
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS(-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nivestim 30 MV/0,5 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nivestim 30 MV/0,5 ml injekcija ar infuzija
filgrastimum
s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nivestim 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
filgrastimum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 48 milijonai vienetų (MV) (480 µg) filgrastimo 0,5 ml tirpalo (0,96 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, polisorbitas 80, sorbitolis (E 420) ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,5 ml

5 užpildyti švirkštai, kurių kiekviename yra 0,5 ml

8 užpildyti švirkštai, kurių kiekviename yra 0,5 ml

10 užpildytų švirkštų, kurių kiekviename yra 0,5 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam naudojimui.
Leisti į veną arba po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Prie užpildyto švirkšto yra prijungta apsauginė adatos priemonė, kad apsaugotų nuo adatos dūriu sukeliama sužeidimo. Kaip naudotis apsaugine adatos priemone, nurodyta pakuotės lapelyje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

Praskiestas tirpalas tinka vartoti 24 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8° C). Negalima užšaldyti.
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS(-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nivestim 48 MV/0,5 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nivestim 48 MV/0,5 ml injekcija ar infuzija
filgrastimum
s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Nivestim 12 MV/0,2 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

Nivestim 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

Nivestim 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

filgrastimas (filgrastimum)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nivestim ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nivestim
3. Kaip vartoti Nivestim
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nivestim
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nivestim ir kam jis vartojamas

Nivestim – tai baltųjų kraujo ląstelių augimo veiksnys (granulocitų kolonijas stimuliuojantis veiksnys), priklausantis vaistų, vadinamų citokinais, grupei. Augimo veiksniai – tai baltymai, natūraliai išsiskiriantys organizme, tačiau juos kaip vaistus galima gaminti ir taikant biotechnologijų metodus. Nivestim veikia skatindamas kaulų čiulpus gaminti daugiau baltųjų kraujo ląstelių.

Baltųjų kraujo ląstelių skaičius gali sumažėti dėl įvairių priežasčių. Tai vadinama neutropenija; jai esant organizmas gali silpniau kovoti su infekcija. Nivestim skatina kaulų čiulpus greitai gaminti naujas baltąsias kraujo ląsteles.

Nivestim galima skirti:

- norint padidinti baltųjų kraujo ląstelių skaičių po chemoterapinio gydymo, siekiant išvengti infekcijų;
- norint padidinti baltųjų kraujo ląstelių skaičių po kaulų čiulpų persodinimo, siekiant išvengti infekcijų;
- prieš didelių dozių chemoterapiją, siekiant paskatinti kaulų čiulpus gaminti daugiau kamieninių ląstelių, kurias galima surinkti ir vėl suleisti po gydymo. Galima paimti Jūsų arba donoro ląsteles. Suleistos kamieninės ląstelės grįžta į kaulų čiulpus ir gamina kraujo ląsteles;
- norint padidinti baltųjų kraujo ląstelių skaičių sergant sunkia lėtine neutropenija, siekiant išvengti infekcijų;
- pacientams, turintiems pažengusią ŽIV infekciją, siekiant sumažinti infekcijų riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nivestim

Nivestim vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija filgrastimui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Nivestim.

Prieš pradėdami gydymą pasakykite gydytojui, **jeigu sergate:**

- pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, nes Nivestim gali sukelti pjautuvo pavidalo ląstelių ligą su krize;
- osteoporoze (kaulų liga).

Gydymo Nivestim metu nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu:

- pasireiškė netikėtų alergijos požymių, tokių kaip odos išbėrimas, niežulys ar dilgėlinė, veido, lūpų, liežuvio ar kitų kūno dalių patinimas, dusulys, švokštimas ar sutrikęs kvėpavimas, nes tai gali būti pirmieji sunkių alerginių reakcijų (padidėjusio jautrumo) požymiai;
- Jums atsirado veido arba čiurnų paburkimas, kraujas šlapime, šlapimas tapo rudos spalvos arba pastebėjote, kad šlapimo kiekis tapo mažesnis nei įprastai (glomerulonefritas);
- pradėjo skaudėti kairę viršutinę pilvo dalį, jaučiate skausmą po apatiniu šonkaulių lanku kairėje arba kairiojo peties viršūnėje (tai gali būti blužnies padidėjimo (splenomegalijos) arba galimo blužnies plyšimo simptomai);
- pastebėjote neįprastą kraujavimą arba kraujosruvas (tai gali būti kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimo (trombocitopenijos) simptomas, kuriai esant kraujas prastai kreši).

Aortos (didžiosios kraujagyslės, kuria kraujas iš širdies teka į visas kūno dalis ir organus) uždegimo, pasireiškiančio pacientams, sergantiems vėžiu, ir sveikiems donorams, atvejų užregistruojama retai. Simptomai gali būti tokie: karščiavimas, pilvo skausmas, negalavimas, nugaros skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai. Pasakykite gydytojui, jeigu patiriate šių simptomų.

Reakcijos į filgrastimą išnykimas

Jei Jums nėra reakcijos į filgrastimą arba ji nepalaikoma, gydytojas ištirs tokio poveikio priežastis, įskaitant galimą antikūnų, kurie neutralizuoja filgrastimo poveikį, buvimą.

Gydytojas galbūt norės stebėti Jus atidžiau; žr. pakuotės lapelio 4 skyrių.

Jeigu sergate sunkia lėtine neutropenija, Jums gali išsivystyti kraujo vėžys (leukemija, mielodisplazinis sindromas (MDS)). Pasitarkite su gydytoju apie Jums kylančią kraujo vėžio išsivystymo riziką ir kokius tyrimus reikia atlikti. Jeigu išsivystė kraujo vėžys arba kyla toks pavojus, Nivestim vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai taip nurodė gydytojas.

Jeigu esate kamieninių ląstelių donoras, turite būti 16–60 metų amžiaus.

Būkite ypač atsargūs, jeigu vartojate kitų baltųjų kraujo ląstelių gamybą skatinančių vaistų

Nivestim priskiriamas preparatų, skatinančių baltųjų kraujo ląstelių gamybą, grupei. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas turi visada tiksliai užrašyti, kokį preparatą vartojate.

Kiti vaistai ir Nivestim

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nivestim poveikis nėščioms arba žindančioms moterims netirtas.

Nivestim nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu:

- esate nėščia arba žindote kūdikį;

- manote, kad galite būti nėsčia, arba
- ketinate pastoti.

Jeigu vartodama Nivestim pastojote, pasakykite gydytojui.

Vartodama Nivestim turite nutraukti žindymą, išskyrus atvejus, kai gydytojas nurodė kitaip.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nivestim gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Šis vaistas gali sukelti svaigulį. Po Nivestim pavartojimo patariama palaukti ir stebėti savijautą, ir tik tuomet vairuoti arba valdyti mechanizmus.

Nivestim sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 0,6 mg/ml arba 0,96 mg/ml dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Nivestim sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename šio vaisto mililitre yra 50 mg sorbitolio.

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra retas genetinis sutrikimas – paveldimas fruktozės netoleravimas (PFN), Jums (ar Jūsų vaikui) šio vaisto vartoti negalima. Pacientai, kuriems yra PFN, negali skaidyti fruktozės, o tai gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų.

Prieš vartojant šį vaistą, pasakykite gydytojui, jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) yra PFN arba Jūsų vaikas nebegali vartoti saldaus maisto ar gėrimų, nes jį pykina, jis vemia arba pasireiškia nemalonūs pojūčiai, tokie kaip pilvo pūtimas, skrandžio spazmai arba viduriavimas.

3. Kaip vartoti Nivestim

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Kaip Nivestim skiriamas ir kiek jo vartoti?

Nivestim paprastai skiriamas vieną kartą per parą vaisto suleidžiant į audinį tiesiog po oda (tai vadinama injekcija po oda). Taip pat jis gali būti skiriamas vieną kartą per parą lėtai suleidžiant į veną (tai vadinama infuzija į veną). Paprastai dozė parenkama pagal ligą ir kūno svorį. Gydytojas nurodys, kiek Nivestim turite vartoti.

Pacientai, kuriems po chemoterapijos persodinami kaulų čiulpai:

Paprastai pirmąją dozę Jums suleis praėjus mažiausiai 24 valandoms po chemoterapijos ir mažiausiai 24 valandoms po kaulų čiulpų persodinimo.

Jus, ar Jus prižiūrinčius asmenis, gali išmokyti, kaip atlikti poodinę injekciją, kad galėtumėte tęsti paskirtą gydymą namuose. Tačiau, nbandykite vaisto vartoti patys, kol Jūsų tinkamai neišmokė sveikatos priežiūros specialistas.

Kokia Nivestim vartojimo trukmė?

Nivestim reikia vartoti tol, kol atsistatys normalus baltųjų kraujo ląstelių skaičius. Baltųjų kraujo ląstelių kiekis organizme bus stebimas reguliariai atliekant baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus tyrimą. Gydytojas pasakys, kiek laiko Jums reikės vartoti Nivestim.

Vartojimas vaikams

Nivestim skirtas vaikams, kuriems atlikta chemoterapija arba kurie serga sunkia neutropenija (kai sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius), gydyti. Vaikams, kuriems taikoma chemoterapija, skiriamos tokios pat dozės kaip suaugusiesiems.

Ką daryti pavartojus per didelę Nivestim dozę?

Nevartokite didesnės dozės už tą, kurią paskyrė gydytojas. Jei manote, kad Jums suleista vaisto daugiau negu reikia, kuo greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Nivestim

Jei praleidote injekciją arba susileidote per mažai vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas dozes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydymo metu nedelsdami pasakykite gydytojui:

- jeigu patiriate alerginę reakciją, įskaitant silpnumą, kraujospūdžio sumažėjimą, kvėpavimo sutrikimus, veido tinimą (anafilaksiją), odos išbėrimą, niežtintį išbėrimą (dilgėlinę), veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklės tinimą (angioneurozinę edemą) ir kvėpavimo pasunkėjimą (dispneją);
- jeigu vargina kosulys, karščiavimas ir kvėpavimo pasunkėjimas (dispneją), nes tai gali būti ūminio respiracinio distreso sindromo (ŪRDS) požymis;
- jeigu išsivystė inkstų pažeidimas (glomerulonefritas). Pacientams, vartojusiems filgrastimo, pastebėta inkstų pažeidimo atvejų. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu jaučiate veido arba kulkšnių burkimą, pastebėjote kraujo šlapime, šlapimas tapo rudas arba šlapinatės rečiau nei paprastai;
- jei jums pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių arba jų derinys:
 - o pabrinkimas ar išpurtimas, kurie gali būti siejami su retesniu šlapinimusi, apsunkintu kvėpavimu, pilvo apimties padidėjimu ir pilnumo jausmu bei bendru nuovargiu. Šie simptomai paprastai vystosi greitai. Šie simptomai gali būti būklės, vadinamos „kapiliarų pralaidumo sindromu“, kurios metu atsiranda kraujo nuotėkis iš smulkiųjų kraujagyslių į kūno audinius, simptomai. Tokiai būklei suvaldyti reikalinga skubi medicininė pagalba;
- jei pasireiškė bet kuris iš šių simptomų arba jų derinys:
 - o karščiavimas, drebulys, šaltkrėtis, dažnas širdies plakimas, sumišimas arba orientacijos praradimas, dusulys, stiprus skausmas arba nemalonūs pojūčiai ir lipni prakaituota oda. Šie simptomai gali būti būklės, vadinamos sepsiu (dar vadinama kraujo užkrėtimu) požymiai. Tai yra sunki infekcija, pasireiškianti kaip viso kūno uždegiminis atsakas, kuris gali būti pavojingas gyvybei ir reikalinga skubi medicininė pagalba.
- pradėjo skaudėti kairiąją viršutinę pilvo dalį, žemiau kairiojo šonkaulių lanko ar ties mentės viršūne, kadangi gali būti blužnies sutrikimų (blužnies padidėjimas (splenomegalija) arba blužnies plyšimas);
- jeigu Jūs esate gydomas nuo sunkios lėtinės neutropenijos ir Jūsų šlapime randama kraujo (hematurija). Jūsų gydytojas gali reguliariai atlikti šlapimo tyrimus, jeigu Jums pasireiškia šis šalutinis poveikis arba šlapime randama baltymų (proteinurija).

Dažnas filgrastimo šalutinis poveikis yra raumenų arba kaulų skausmas (skeleto ir raumenų skausmas), kurį galima malšinti vartojant standartinius vaistus nuo skausmo (analgetikus). Pacientams, kuriems persodintos kamieninės ląstelės arba kaulų čiulpai, gali pasireikšti transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL) – donoro ląstelių reakcija prieš paciento transplantato gavėjo organizmą. Šios ligos požymiai ir simptomai: delnų arba padų išbėrimas; opos ir žaizdos burnoje, žarnyne, kepenyse, odoje, akyse, plaučiuose, makštyje ir sąnariuose.

Sveikiems kamieninių ląstelių donorams gali padaugėti baltųjų kraujo ląstelių (leukocitozė) ir sumažėti kraujo plokštelių. Dėl to kraujas prasčiau kreši (trombocitopenija). Gydytojas turi tai stebėti.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs trombocitų kiekis, dėl ko sumažėja kraujo krešumas (trombocitopenija);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija);
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- pykinimas;
- neįprastas plaukų slinkimas arba retėjimas (alopecija);
- nuovargis;
- virškinimo trakto gleivinių (nuo burnos iki išangės) skausmingumas ir tinimas (gleivinių uždegimas);
- karščiavimas (pireksija).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- plaučių uždegimas (bronchitas);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- šlapimo takų infekcija;
- apetito sumažėjimas;
- miego sutrikimai (nemiga);
- svaigulys;
- sumažėjęs jautrumas prisilietimui, ypač odos (hipestezija);
- plaštakų arba pėdų dilgčiojimas arba nutirpimas (parestezija);
- žemas kraujospūdis (hipotenzija);
- aukštas kraujospūdis (hipertenzija);
- kosulys;
- atsikosėjimas krauju (hemoptizė);
- burnos ir gerklės skausmas;
- kraujavimas iš nosies (epistaksė);
- vidurių užkietėjimas;
- burnos skausmas;
- kepenų padidėjimas (hepatomegalija);
- išbėrimas;
- odos paraudimas (raudonė);
- raumenų spazmas;
- skausmingas šlapinimasis (dizurija);
- krūtinės skausmas;
- skausmas;
- bendras silpnumas (astenija);
- bendrasis negalavimas;
- plaštakų ir pėdų tinimas (periferinė edema);
- tam tikrų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje;
- kraujo cheminės sudėties pokytis;
- transfuzinės reakcijos.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas (leukocitozė);
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas);
- persodintų kaulų čiulpų atmetimas (transplantato prieš šeiminingą ligą);
- didelis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, galintis sukelti podagrą (hiperurikemija);
- kepenų pakenkimas dėl smulkių kepenų venų užsikimšimo (okliuzinė venų liga);
- plaučių funkcijos sutrikimas, sukeliantis dusulį (kvėpavimo nepakankamumas);
- plaučių tinimas ir (arba) skysčių kaupimasis plaučiuose (plaučių edema);
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga);
- nenormalūs plaučių rentgenologinio tyrimo rezultatai (infiltratai plaučiuose);
- kraujavimas iš plaučių (plaučių hemoragija);
- sumažėjusi deguonies absorbcija plaučiuose (hipoksija);
- odos išbėrimas gumbeliais (makulopapulinis išbėrimas);
- liga, kai dėl sumažėjusio kaulų tankio jie tampa trapesni, silpnesni ir padidėja lūžimų rizika (osteoporozė);
- injekcijos vietos reakcija.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- stiprus kaulų, krūtinės, žarnyno ar sąnarių skausmas (pjautuvinė mažakraujystė su krize);
- staigi gyvybei pavojinga alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija);
- sąnarių skausmas ir tinimas, panašūs į podagrą (pseudopodagra);
- organizmo skysčių reguliacijos pokyčiai, dėl kurių gali atsirasti pabrinkimai (skysčių pusiausvyros organizme sutrikimai);
- odos kraujagyslių uždegimas (odos vaskulitas);
- violetinės, pakilusios, skausmingos opos ant galūnių ir, kartais veido bei kaklo, kartu pasireiškiantis karščiavimas (*Sweet sindromas*);
- reumatoidinio artrito paūmėjimas;
- nenormalūs pokyčiai šlapime;
- kaulų tankio sumažėjimas;
- aortos (didžiosios kraujagyslės, kuria kraujas iš širdies teka į visas kūno dalis ir organus) uždegimas, žr. 2 skyrių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nivestim

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir užpildyto švirkšto etiketėje po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Švirkštą galima iš šaldytuvo išimti ir vienintelį kartą ne ilgiau kaip 15 dienų laikyti kambario temperatūroje (tačiau ne aukštesnėje kaip 25 °C).

Jeigu šis vaistas yra drumstas arba jame yra dalelių, vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nivestim sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra filgrastimas. Kiekviename ml yra 60 milijonų vienetų [MV] (600 µg) arba 96 milijonai vienetų [MV] (960 µg) filgrastimo.
- Nivestim 12 MV/0,2 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 12 milijonų vienetų (MV), t. y. 120 µg, filgrastimo 0,2 ml tirpalo (atitinka 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 30 milijonų vienetų (MV), t. y. 300 µg, filgrastimo 0,5 ml tirpalo (atitinka 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 MV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 48 milijonų vienetų (MV), t. y. 480 µg, filgrastimo 0,5 ml tirpalo (atitinka 0,96 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, sorbitolis (E 420), polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

Nivestim išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nivestim yra skaidrus, bespalvis injekcinis ar infuzinis tirpalas stikliniame užpildytame švirkšte su injekcine adata (iš nerūdijančio plieno), turinčia apsauginę priemonę. Adatos dangtelio sudėtyje yra epoksipreno (natūralios gumos latekso darinio), galinčio prisiliesti prie adatos.

Vienoje pakuotėje yra 1, 5, 8 arba 10 užpildytų švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacija apie tai, kaip vaisto leistis pačiam sau

Šiame skyriuje yra informacijos apie tai kaip Nivestim susileisti pačiam sau. Svarbu, kad nebandytumėte vaisto leistis tol, kol gydytojas arba slaugytojas Jūsų neišmokė. Taip pat svarbu, kad panaudotą švirkštą įmestumėte į nepraduriamą talpyklę. Jeigu nesate tikri dėl vaisto leidimosi pačiam sau arba turite kokių nors klausimų, paprašykite gydytojo arba slaugytojo pagalbos.

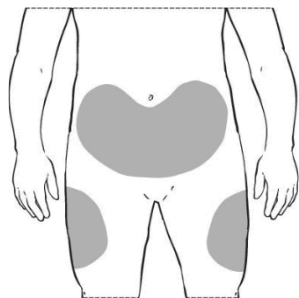
Kaip pačiam sau susileisti Nivestim?

Dažniausiai Nivestim reikia leistis kartą per parą, paprastai į poodinį audinį. Tai vadinama poodine injekcija.

Išmokimas vaisto leistis sau pačiam reiškia, kad Jums nereikės nei kasdien laukti į namus ateinančio slaugytojo, nei vykti į ligoninę ar kliniką, kad vaisto suleistų.

Vaisto Jums reikės kiekvieną parą leistis maždaug tokiu pačiu metu. Patogiausios injekcijos vietos yra:

- priekinė šlaunų dalis;
- pilvo plotas, išskyrus sritį aplink bambą.



Injekcijos vietą geriau kiekvieną kartą keisti, kad būtų galima išvengti bet kokios vienos vietos skausmingumo rizikos.

Kokių priemonių reikia injekcijai atlikti?

Kad pats sau galėtumėte atlikti poodinę injekciją, Jums reikės toliau išvardytų priemonių.

- Naujo Nivestim užpildyto švirkšto.
- Kietos (nepraduriamos) talpyklės naudotiems švirkštams sumesti.
- Antiseptiku suvilgytų tamponų (jeigu rekomenduos gydytojas arba slaugytojas).

Kaip Nivestim leistis po oda?

1. Bandykite kiekvieną parą vaisto pats sau leistis tokiu pačiu metu.
2. Išimkite Nivestim švirkštą iš šaldytuvo ir leiskite sušilti iki kambario temperatūros (maždaug 25 °C). Tam reikės maždaug 15–30 min. Patikrinkite datą ant pakuotės, kad būtumėte tikri, kad tinkamumo laikas nepasibaigęs. Patikrinkite, ar šalia yra Jūsų aštrių daiktų talpyklė.
3. Pasirinkite patogią gerai apšviestą darbo vietą ir patikrinkite dozę, kurią Jums išrašė.
4. Kruopščiai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
5. Išimkite iš lizdinės plokštelės švirkštą ir patikrinkite, ar jame esantis tirpalas yra skaidrus, bespalvis ir be matomų dalelių. Jeigu tirpale yra plaukiojančių dalelių arba iš švirkšto išteka kiek nors skysčio, Nivestim švirkšto vartoti negalima.
6. Švirkštą laikykite adata į viršų. Numaukite nuo adatos apsauginį dangtelį. Dabar švirkštas yra parengtas naudoti. Švirkšte galite pastebėti mažą oro burbuliuką. Prieš atliekant injekciją burbuliuko pašalinti nebūtina. Injekuoti tirpalą, esant oro burbuliukui, nepavojinga.
7. Apsispręskite, kur Nivestim injekuosite – pasirinkite pilvo plote arba priekinėje šlaunies dalyje vietą. Kiekvieną kartą rinkitės kitą injekcijos vietą. Nepasirinkite jautrios, paraudusios,

sumuštos arba randuotos vietos. Jeigu patarė Jūsų gydytojas arba slaugytojas, pasirinktos vietos odą nuvalykite antiseptiku suvilgytu tamponu.

8. Suimkite didelę odos raukšlę, neliesdami nuvalytos vietos.
9. Kita ranka įsmeikite adatą maždaug 45° kampu.



10. Patraukite stūmoklį šiek tiek atgal, kad galėtumėte patikrinti, ar į švirkštą nepatenka kraujas. Jeigu švirkšte kraujas atsiranda, adatą ištraukite ir smeikite į kitą vietą. Švirkšto stūmoklį lėtai stumkite žemyn tol, kol švirkštas ištuštės.
 11. Tirpalą suleidę, adatą ištraukite.
 12. Užtikrinkite, kad apsauginė adatos priemonė adatą uždengtų pagal žemiau pateiktą aktyvios apsauginės adatos priemonės arba pasyvios apsauginės adatos priemonės instrukciją.
 13. Įmeskite švirkštą į kietą talpyklę. Apsauginio dangtelio mauti nemėginkite.
- Švirkštus laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
 - Naudotų švirkštų niekada nemeskite į savo buitinių atliekų dėžę.

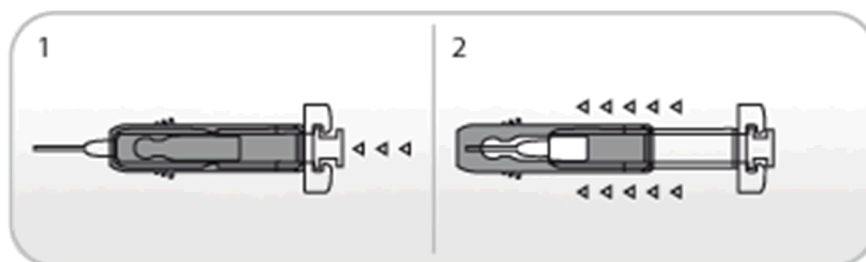
Prisiminkite

Poodinę injekciją atlikti sau pačiam gali išmokti dauguma žmonių, tačiau jeigu Jūs patiriate daug sunkumų, nebijokite paprašyti savo gydytojo arba slaugytojo pagalbos ir patarimo.

Aktyvios ultrasaugios apsauginės adatos priemonės Nivestim 12 MV/0,2 ml injekciniam ar infuziniam tirpalui naudojimas

Užpildyti švirkštai turi prijungtą ultrasaugią apsauginę adatos priemonę, kad apsaugotų nuo sužeidimo adatos dūriu. Dirbdami su užpildytu švirkštu rankas laikykite už adatos.

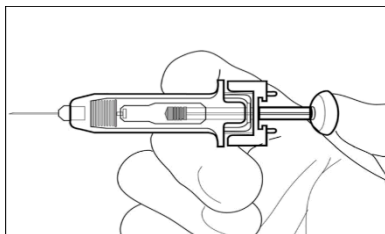
1. Injekciją atlikite taip, kaip buvo nurodyta anksčiau.
2. Injekciją baigę, apsauginę adatos priemonę stumkite pirmyn tol, kol ji visiškai uždengs adatą (uždengus pasigirsta trakstelėjimas).



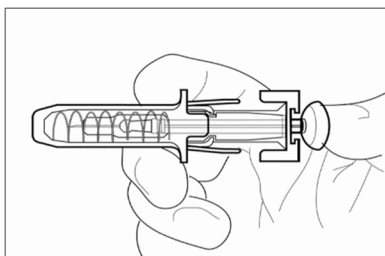
Pasyvios ultrasaugios apsauginės adatos priemonės Nivestim 30 MV/0,5 ml injekciniam ar infuziniam tirpalui ir Nivestim 48 MV/0,5 ml injekciniam ar infuziniam tirpalui naudojimas

Užpildyti švirkštai turi prijungtą ultrasaugią apsauginę adatos priemonę, kad apsaugotų nuo sužeidimo adatos dūriu. Dirbdami su užpildytu švirkštu rankas laikykite už adatos.

1. Injekciją atlikite taip, kaip buvo nurodyta anksčiau.
2. Suėmę už antbriaunio, stumkite stūmoklį tol, kol suleisite visą dozę. Pasyvi apsauginė adatos priemonė NESUAKTYVĖS, išskyrus, kai bus suleista VISA dozė.



- 3 Ištraukite iš savo odos adatą, po to paleiskite stūmoklį ir leiskite švirkštui pasistumti, kol visa adata užsidengs ir savo vietoje užsirakins.



TOLIAU PATEIKTA INFORMACIJA SKIRTA TIK SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS:

Nivestim sudėtyje konservantų nėra. Dėl galimos užteršimo mikroorganizmais rizikos Nivestim švirkštai skirti tik vienkartiniam naudojimui.

Atsitiktinė neilgesnė kaip 24 valandų užšalimo temperatūros ekspozicija Nivestim stabilumo neveikia. Užšalusius užpildytus švirkštus galima atšildyti ir po to laikyti šaldytuve iki kito vartojimo. Jeigu ekspozicija truko ilgiau negu 24 val. arba užpildytas švirkštas buvo užšalęs daugiau negu vieną kartą, Nivestim vartoti **NEGALIMA**.

Natrio chlorido tirpalu Nivestim skiesti negalima. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus paminėtus toliau. Praskiestas filgrastimas gali absorbuotis ant stiklo ir plastiko, išskyrus praskiestą taip, kaip nurodyta toliau.

Prireikus Nivestim galima praskiesti 5 % gliukozės tirpalu. Praskiesti tiek, kad galutinė koncentracija būtų mažesnė negu 0,2 MV (2 µg)/ml niekada nerekomenduojama. Prieš vartojimą tirpalą reikia apžiūrėti. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra dalelių. Pacientams, kurie gydomi filgrastimo tirpalu, praskiestu iki mažesnės negu 1,5 MV (15 µg)/ml koncentracijos, reikia į tirpalą pridėti tiek žmogaus serumo albumino (ŽSA), kad galutinė tirpalo koncentracija būtų 2 mg/ml.

Pavyzdžiui, jeigu galutinis injekuojamo tirpalo tūris yra 20 ml, prie bendros mažesnės negu 30 MV (300 µg) filgrastimo dozės reikia pridėti 0,2 ml 20 % žmogaus serumo albumino tirpalo. Praskiestas 5% gliukozės tirpalu Nivestim yra suderinamas su stiklu ir įvairiu plastiku, įskaitant PVC, poliolefiną (polipropileno ir polietileno kopolimeras) ir polipropilena.

Įrodyta, kad infuzijai praskiesto tirpalo, laikomo 2 °C–8 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą tirpalą reikia leisti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis medikas, tačiau ilgiau negu 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.