

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nivestim 12 MV/0,2 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Nivestim 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Nivestim 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Nivestim 12 MV/0,2 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Katrs ml šķīduma injekcijām vai infūzijām satur 60 miljonus vienību (MV) (600 mikrogramus [μg]) filgrastīma\* (filgrastimum).

Katra pilnšļirce satur 12 miljonus vienību (MV) (120 mikrogramus [μg]) filgrastīma 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Katrs ml šķīduma injekcijām vai infūzijām satur 60 miljonus vienību (MV) (600 mikrogramus [μg]) filgrastīma\* (filgrastimum).

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus vienību (MV) (300 mikrogramus [μg]) filgrastīma 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Katrs ml šķīduma injekcijām vai infūzijām satur 96 miljonus vienību (MV) (960 mikrogramus [μg]) filgrastīma\* (filgrastimum).

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus vienību (MV) (480 mikrogramus [μg]) filgrastīma 0,5 ml (0,96 mg/ml).

\*rekombinants metionila granulocītu koloniju stimulējošais faktors (granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)), kas iegūts no *Escherichia coli* (BL21), izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katrs mililitrs šķīduma satur 50 mg sorbīta (E420) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām (injekcijām/infūzijām).

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Filgrastīms ir indicēts, lai mazinātu neitropēnijas ilgumu un febrilas neitropēnijas rašanās biežumu pacientiem, kuriem ar citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņemums ir hroniska mieloīda leikoze un mielodisplastiskais sindroms), kā arī lai mazinātu neitropēnijas ilgumu pacientiem, kas saņem mieloablatīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un kuriem iespējams palielināts ilgstošas un smagas neitropēnijas risks.

Filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kas saņem citotoksisko ķīmijterapiju, ir līdzīga.

Filgrastīms ir indicēts perifēro asiņu cilmes šūnu (PBPC - *peripheral blood progenitor cells*) mobilizācijai.

Pacienti (bērniem vai pieaugušajiem) ar smagu iedzimtu ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count* — ANC) ir  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, ilgstoša filgrastīma lietošana ir indicēta, lai palielinātu neitrofilo leukocītu skaitu un mazinātu ar infekciju saistītu notikumu ilgumu un biežumu. Filgrastīms ir indicēts pastāvīgas neitropēnijas ārstēšanai (ANC mazāks par vai vienāds ar  $1,0 \times 10^9/l$ ) pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu bakteriālu infekciju risku, kad citas neitropēnijas kontrolēšanas iespējas nav piemērotas.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Filgrastīma terapiju drīkst nozīmēt tikai sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze granulocītu koloniju stimulējošā faktora (G-CSF) izmantošanā ārstēšanā un hematoloģijā, un kam ir nepieciešamais diagnostiskais aprīkojums.

Mobilizācijas un aferēzes procedūras jāveic, sadarbojoties ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur var pareizi veikt asins cilmes šūnu kontroli.

##### Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

###### *Devas*

Filgrastīma ieteicamā deva ir 0,5 MV (5 µg)/kg/ dienā. Pirmā filgrastīma deva jāievada vismaz 24 h pēc citotoksiskas ķīmijterapijas. Randomizētos klīniskos pētījumos tika izmantota subkutāna 230 µg/m<sup>2</sup>/dienā (4,0–8,4 µg/kg/dienā) deva.

Filgrastīma lietošanu katru dienu vajadzētu turpināt līdz brīdim, kad paredzētais neitrofilo leukocītu skaita zemākais punkts jau ir sasniegts un neitrofilu skaits atjaunojies normālo rādītāju robežās. Paredzams, ka, lai sasniegtu šos kritērijus pēc vispāratzītas ķīmijterapijas norobežotu audzēju, limfomas un limfoīdas leikozes gadījumā, terapijas ilgums nepārsniegs 14 dienas. Pēc akūtas mieloīdas leikozes ārstēšanas uzsākšanas un nostiprināšanas, terapija var būt ievērojami ilgāka (līdz 38 dienām) atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacienti, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, pārejošu neitrofilo leukocītu skaita pieaugumu novēro 1 līdz 2 dienas pēc filgrastīma terapijas uzsākšanas. Tomēr, lai panāktu ilgstošu terapeitisko atbildes reakciju, filgrastīma terapiju nevajadzētu pārtraukt pirms paredzētā neitrofilo leukocītu skaita zemākā punkta sasniegšanas un neitrofilo leukocītu skaita atgriešanās normas robežās. Priekšlaicīga filgrastīma terapijas pārtraukšana, pirms paredzētā neitrofilo leukocītu skaita zemākā punkta sasniegšanas, nav ieteicama.

###### *Ievadīšanas veids*

Filgrastīmu var nozīmēt kā subkutānu injekciju reizi dienā vai kā intravenozu infūziju reizi dienā, izšķīdinot 5% glikozes šķīdumā un ievadot 30 minūtes ilgas infūzijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Vairumā gadījumu priekšroka tiek dota subkutānai ievadīšanai. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži fakti, kas ļauj domāt, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu darbības ilgumu. To klīniskais nozīmīgums attiecībā uz vairāku devu ievadīšanu nav noskaidrots. Izvēloties zāļu ievadīšanas veidu, ir jāņem vērā individuāli klīniskie apstākļi.

## Pacienti, kas pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

### *Devas*

Ieteicamā filgrastīma sākumdeva ir 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā.

Pirmā filgrastīma deva jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un vismaz 24 h pēc kaulu smadzeņu infūzijas.

Kad neitrofilo leukocītu skaits sasniedzis zemāko punktu, filgrastīma dienas deva jātitrē atkarībā no neitrofilo leukocītu atbildes reakcijas, vadoties pēc šādas shēmas:

| <b>Neitrofilo leukocītu skaits</b>   | <b>Filgrastīma devas pielāgošana</b>  |
|--|---------------------------------------|
| > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l trīs dienas pēc kārtas  | Samazināt līdz 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā |
| Tad, ja ANC saglabājas > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l vēl trīs dienas pēc kārtas   | Pārtraukt lietot filgrastīmu          |
| Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l filgrastīma deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem. |                                       |

ANC = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits

### *Ievadīšanas veids*

Filgrastīmu var ievadīt 30 minūtes vai 24 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā vai ievadot 24 stundu ilgas nepārtrauktas subkutānas infūzijas veidā. Filgrastīms jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

## PBPC mobilizācija pacientiem, kas saņem mielosupresīvu vai mieloablatīvu terapiju, kurai seko autologo perifēro asiņu cilmes šūnu transplantācija

### *Devas*

Kad perifēro asiņu cilmes šūnu mobilizācijai tiek lietots viens pats filgrastīms, tā ieteicamā deva ir 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā 5-7 dienas pēc kārtas. Leikoferēzes veikšanas laiks: bieži pietiek ar vienu vai divām leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt nepieciešama papildu leikoferēzes procedūra. Filgrastīma lietošanu vajadzētu turpināt līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Rekomendētā filgrastīma deva perifēro asiņu cilmes šūnu mobilizācijai pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā katru dienu, sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas pabeigšanas līdz brīdim, kad paredzētais neitrofilo leukocītu skaita zemākais punkts jau ir sasniegts un neitrofilu skaits atjaunojies normālo rādītāju robežās. Leikoferēzi vajadzētu veikt laika periodā, kad absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC) palielinās no < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l līdz > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. Pacientiem, kuri nav saņēmuši masīvu ķīmijterapiju, bieži pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos tiek rekomendēta papildu leikoferēzes procedūra.

### *Ievadīšanas veids*

Filgrastīma deva, lietojot to vienu pašu PBPC mobilizācijai:

Filgrastīmu var ievadīt 24 stundu ilgas nepārtrauktas subkutānas infūzijas veidā vai subkutānas injekcijas veidā. Lai filgrastīmu ievadītu infūzijas veidā, tas jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Filgrastīma lietošana PBPC mobilizācijai pēc mielosupresīvās ķīmijterapijas

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

### PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

#### *Devas*

Veseliem donoriem perifēro asiņu cilmes šūnu mobilizācijai filgrastīmu vajadzētu nozīmēt devā 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā 4 līdz 5 dienas pēc kārtas. Leikoferēze jāsāk piektajā dienā un, ja nepieciešams, jāturpina līdz sestajai dienai, lai iegūtu  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> šūnas/kg recipienta ķermeņa svara.

#### *Ievadīšanas veids*

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

### Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

#### *Devas*

*Iedzimta neitropēnija:* ieteicamā sākumdeva ir 1,2 MV (12 µg)/kg/dienā zemādā vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

*Idiopātiska vai cikliska neitropēnija:* ieteicamā sākumdeva ir 0,5 MV (5 µg)/kg /dienā vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

*Devas pielāgošana:* filgrastīms jālieto katru dienu subkutānas injekcijas veidā, līdz tiek sasniegts un uzturēts neitrofilo leukocītu skaits virs  $1,5 \times 10^9$ /l. Kad panākta atbildes reakcija, jānosaka minimālā efektīvā deva šāda līmeņa saglabāšanai. Lai uzturētu adekvātu neitrofilo leukocītu skaitu, ir nepieciešama ilgstoša zāļu lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām, atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, sākumdevu var dubultot vai samazināt uz pusi. Sekojoši devu ik pēc 1 līdz 2 nedēļām var individuāli pielāgot, lai uzturētu vidējo neitrofilo leukocītu skaitu robežās no  $1,5 \times 10^9$ /l līdz  $10 \times 10^9$  /l. Pacientiem ar smagām infekcijām var apsvērt straujāku devas kāpināšanas grafiku. Klīniskajos pētījumos 97 % pacientu, kam novēroja atbildes reakciju, tā bija pilnīga pie devām  $\leq 24$  µg/kg/ dienā. Pacientiem ar SHN nav apstiprināts filgrastīma lietošanas drošums ilgtermiņā devā virs 24 µg/kg/ dienā.

#### *Ievadīšanas veids*

Iedzimta, idiopātiska vai cikliska neitropēnija: filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

### Pacientiem ar HIV infekciju

#### *Devas*

Neitropēnijas novēršanai

Ieteicamā filgrastīma sākumdeva ir 0,1 MV(1 µg) /kg/ dienā ar devas maksimālo titrēšanu līdz 0,4 MV (4 µg)/kg/dienā, līdz tiek sasniegts un uzturēts normāls leukocītu skaits (ANC >  $2,0 \times 10^9$  /l). Klīniskajos pētījumos pie šādām devām atbildes reakciju novēroja >90 % pacientu, novēršot neitropēniju vidēji 2 dienu laikā.

Nelielam skaitam pacientu (< 10%) neitropēnijas novēršanai bija nepieciešamas devas līdz 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā.

Normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai

Kad ir novērsta neitropēnija, vajadzētu noteikt minimālo efektīvo devu normāla neitrofilo leukocītu skaita saglabāšanai. Ieteicamā sākumdevas pielāgošana ir zāļu injicēšana katru otro dienu ar devu 30 MV (300 µg) dienā. Atkarībā no pacienta ANC, var būt nepieciešama arī tālāka devas pielāgošana, lai uzturētu neitrofilo leukocītu skaitu  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Klīniskajos pētījumos, lai uzturētu ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$ , bija jāievada deva 30 MV (300 µg) dienā 1 līdz 7 dienas nedēļā ar vidējo zāļu lietošanas biežumu 3 dienas nedēļā. Lai uzturētu ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$ , var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

#### *Ievadīšanas veids*

Neitropēnijas novēršanai vai normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai: filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

#### Gados vecāki cilvēki

Filgrastīma klīniskajos pētījumos tika iekļauts arī neliels skaits gados vecāku pacientu, bet speciāli pētījumi šajā pacientu grupā nav veikti, tādēļ nevar sniegt īpašus ieteikumus par devām.

#### Nieru vai aknu darbības traucējumi

Pētījumi par filgrastīma lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem parāda, ka filgrastīma farmakokinētikas un farmakodinamikas profils ir līdzīgs veseliem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

#### Pediatrikā populācija SHN un vēža gadījumā

Sešdesmit pieci procenti pētīto pacientu SHN izmēģinājuma programmā bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šajā vecuma grupā, kurā galvenokārt bija pacienti ar iedzimtu neitropēniju, tika pierādīta. Pediatrikajiem pacientiem, kuri tika ārstēti SHN dēļ, nebija drošuma profilu atšķirības.

Klīnisko pētījumu dati pediatrikajiem pacientiem norāda, ka filgrastīma drošums un efektivitāte ir līdzīga pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju.

Ieteikumi par devām pediatrikiem pacientiem ir tādi paši kā pieaugušajiem, kas saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskatītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Īpaši brīdinājumi un piesardzība dažādām indikācijām

##### *Paaugstināta jutība*

Ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas ārstēšanas sākumā vai turpmākās ārstēšanas laikā. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu hipersensitivitāti filgrastīma lietošana pavisam jāpārtrauc. Nelietojiet filgrastīmu pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret filgrastīmu vai pegfilgrastīmu.

### *Pulmonālās blakusparādības*

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par pulmonālām blakusparādībām, it īpaši par intersticiālo plaušu slimību. Lielāks risks var būt pacientiem, kam nesen bijuši plaušu infiltrāti vai pneimonija. Tādu plaušu simptomu parādīšanās kā klepus, drudzis, apgrūtināta elpošana kopā ar radioloģiskām plaušu infiltrātu pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt sākotnējas akūta respiratorā distresa sindroma (*Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*) pazīmes. Filgrastīma lietošana ir jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša ārstēšana.

### *Glomerulonefrīts*

Pacientiem, kuri lietoja filgrastīmu un pegfilgrastīmu, tika novērots glomerulonefrīts. Glomerulonefrīta gadījumi galvenokārt tika novērsti, samazinot filgrastīma un pegfilgrastīma devu vai pārtraucot lietot filgrastīmu un pegfilgrastīmu. Ieteicama urīna analīžu rezultātu kontrole.

### *Kapilāru pastiprinātās caurlaidības sindroms*

Pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, kas var būt dzīvībai bīstams, ja ārstēšana tiek kavēta, un to raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacienti, kuriem attīstās kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomi, rūpīgi jānovēro, un viņiem jāveic standarta simptomātiska ārstēšana, kas var ietvert intensīvās aprūpes nepieciešamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### *Splenomegālija un liesas plīsums*

Ir ziņots par parasti asimptomātiskiem splenomegālijas gadījumiem un retākiem liesas plīsuma gadījumiem pēc filgrastīma lietošanas pacientiem un veseliem donoriem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ ir rūpīgi jākontrolē liesas izmērs (piemēram, klīniska izmeklēšana, ultraskaņas izmeklēšana). Liesas plīsuma diagnoze ir jāapsver donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera kreisajā augšējā daļā vai sāpēm plecā. Ir novērots, ka pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju filgrastīma devas samazinājums palēnina vai aptur liesas palielināšanos, bet 3% pacientu bija nepieciešama splenektomija.

### *Ļaundabīgo šūnu augšana*

Granulocītu koloniju stimulējošais faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot arī uz dažām nemieloīdām šūnām *in vitro*.

### *Mielodisplastiskais sindroms vai hroniska mieloleikoze*

Filgrastīma lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi nav apstiprināta. Filgrastīma lietošana šādos gadījumos nav indicēta. Īpaša uzmanība jāpievērš, lai atšķirtu blastu transformāciju hroniskas mieloleikozes gadījumā no akūtas mieloleikozes.

### *Akūta mieloleikoze (AML)*

Ņemot vērā ierobežotos drošuma un efektivitātes datus pacientiem ar sekundāru AML, filgrastīms šiem pacientiem jānozīmē piesardzīgi. Nav apstiprināta filgrastīma lietošanas efektivitāte un drošums *de novo* (pirmreizējiem) AML pacientiem jaunākiem par 55 gadiem ar labu citoģenētiku (t(8;21), t(15;17) un inv(16)).

### *Trombocitopēnija*

Ir ziņots par trombocitopēniju pacientiem, kuri lieto filgrastīmu. Ir rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits, īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Ir jāapsver filgrastīma terapijas pagaidu pārtraukšana vai devas samazināšana pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuriem attīstās trombocitopēnija (trombocītu skaits < 100 x 10<sup>9</sup>/l).

### *Leikocitoze*

Leikocītu skaits  $100 \times 10^9/l$  vai lielāks tika novērots mazāk nekā 5% vēža pacientu, kas saņēma filgrastīmu devās virs  $0,3 \text{ MV/kg/dienā}$  ( $3 \mu\text{g/kg/dienā}$ ). Nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas būtu tieši attiecināmas uz šādu leikocitozes pakāpi. Tomēr, ņemot vērā iespējamus riskus, kas saistīti ar smagu leikocitozi, filgrastīma terapijas laika regulāri jākontrolē leikocītu skaits. Ja leikocītu skaits pēc paredzamā zemāka punkta pārsniedz  $50 \times 10^9/l$ , tad filgrastīma lietošanu vajadzētu nekavējoties pārtraukt. Lietojot PBPC mobilizācijas perioda laikā, filgrastīma lietošanu vajadzētu pārtraukt vai tā devu vajadzētu samazināt, ja leikocītu skaits pieaug līdz  $> 70 \times 10^9/l$ .

### *Imunogenitāte*

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā pastāv imunogenitātes potenciāls. Antivielu veidošanās pret filgrastīmu parasti ir maza. Kā paredzēts, saistošās antivielas rodas tāpat kā visu bioloģisko zāļu gadījumā, tomēr pašlaik tās nav saistītas ar neitralizējošo aktivitāti.

### *Aortīts*

Ir ziņots par aortītu pēc *G-CSF* lietošanas veselām pētāmajām personām un vēža pacientiem. Tā simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piemēram, C reaktīvā proteīna līmenis un balto asins šūnu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc *G-CSF* lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Īpaši brīdinājumi un piesardzība saistībā ar blakusslimībām

#### *Īpaša piesardzība sirpjveida šūnu iezīmes un sirpjveida šūnu anēmijas gadījumā*

Ir ziņots par sirpjveida šūnu anēmijas krīzēm, dažos gadījumos letālām, lietojot filgrastīmu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju. Ārstiem jāievēro piesardzība, nozīmējot filgrastīma terapiju pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju.

### *Osteoporoze*

Pacientiem ar vienlaikus esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastīma terapiju vairāk nekā 6 mēnešu garumā, var būt indicēta kaulu blīvuma kontrole.

### Īpaša piesardzība vēža pacientiem

Filgrastīmu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu vairāk kā noteikts vispāratzītās lietošanas shēmās.

### *Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski*

Īpašu piesardzību vajadzētu ievērot, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts, ka uzlabojas audzēja ārstēšanas rezultāts, un palielinātas ķīmijterapijas līdzekļu devas var palielināt toksicitāti, t.sk. kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (lūdzu skatīt specifiskā izmantotā ķīmijterapijas līdzekļa zāļu aprakstu).

### *Ķīmijterapijas ietekme uz eritrocītiem un trombocītiem*

Filgrastīma monoterapija nenovērš mielosupresīvas ķīmijterapijas izraisītu trombocitopēniju un anēmiju. Tā kā iespējams saņemt lielāku ķīmijterapijas devu (piem., pilnas devas nozīmētajā shēmā), pacientam var būt lielāks trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicama regulāra trombocītu skaita un hematokrīta kontrole. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķus ķīmijterapijas līdzekļus vienus pašus vai kombinācijās, par kuriem zināms, ka tie izraisa smagu trombocitopēniju.



Ir pierādīts, ka filgrastīma mobilizēto PBPC lietošana samazina trombocitopēnijas smagumu un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

#### *Citi īpaši piesardzības pasākumi*

Nav veikti pētījumi par filgrastīma iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu. Filgrastīms primāri iedarbojas uz neitrofilo leukocītu prekursoriem, pastiprinot to spēju palielināt neitrofilo leukocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (tādiem pacientiem, kas ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, vai pacientiem ar audzēja infiltrāciju kaulu smadzenēs) neitrofilo leukocītu atbildes reakcija var būt samazināta.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu slimībām, tostarp okluzīvu vēnu slimību un šķidrumsa tūpuma traucējumiem, pacientiem, kas saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko transplantācija.

Ir bijuši ziņojumi par transplantāta atgrūšanas slimību (*graft versus host disease* - GvHD) un letāliem gadījumiem pacientiem, kas saņēmuši granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (G-CSF) pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Palielināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte kā atbildes reakcija uz augšanas faktora terapiju, tiek saistīta ar pārejošām patoloģijām kaulu skenēšanas rezultātos. To vajadzētu ņemt vērā, interpretējot kaulu attēl diagnostikas izmeklējumu rezultātus.

#### Īpaša piesardzība pacientiem, kam tiek veikta PBPC mobilizācija

##### *Mobilizācija*

Nav veikti prospektīvi, randomizēti abu rekomendēto mobilizācijas metožu (filgrastīma monoterapija vai kombinācija ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu grupā. Variācijas pakāpe starp individuāliem pacientiem un starp laboratoriskām CD34<sup>+</sup> pārbaudēm nozīmē, ka tieša dažādu pētījumu salīdzināšana ir sarežģīta. Tāpēc ir grūti rekomendēt optimālo metodi. Izvēloties mobilizācijas metodi, jāapsver kopējie ārstēšanas mērķi konkrētam pacientam.

##### *Pirms citotoksisko līdzekļu lietošanas*

Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ļoti plašu mielosupresīvu terapiju, var neizpausties pietiekoša PBPC mobilizācija, lai sasniegtu rekomendēto minimālo rādītāju ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> šūnas/kg) vai trombocītu atjaunošanās paātrinājumu līdz tādai pašai pakāpei.

Dažiem citotoksiskiem līdzekļiem piemīt īpaša toksicitāte pret asiņu cilmes šūnām un tas var negatīvi ietekmēt cilmes šūnu mobilizāciju. Tādi līdzekļi kā melfalāns, karmustīns (BCNU) un karboplatīns, ja tiek lietoti ilgstošā laika posmā pirms asiņu cilmes šūnu mobilizācijas mēģinājumiem, var samazināt iegūto cilmes šūnu skaitu. Tomēr ir pierādīts, ka melfalāna, karboplatīna vai BCNU lietošana kopā ar filgrastīmu ir efektīva cilmes šūnu mobilizācijai. Ja ir paredzama PBPC transplantācija, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizāciju procedūru agrīnā pacienta ārstēšanas kursa posmā. Šādiem pacientiem īpašu uzmanību vajadzētu pievērst mobilizēto cilmes šūnu skaitam pirms ķīmijterapijas nozīmēšanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc augstākminētajiem kritērijiem, iegūto šūnu skaits ir nepietiekams, vajadzētu apsvērt alternatīvus ārstēšanas veidus, kur nav nepieciešams cilmes šūnu atbalsts.

##### *Iegūto cilmes šūnu skaita novērtējums*

Novērtējot iegūto cilmes šūnu skaitu pacientiem, kas ārstēti ar filgrastīmu, īpašu uzmanību vajadzētu pievērst kvantitāti izvērtējošai metodei. CD 34<sup>+</sup> šūnu skaita plūsmas citometriskās analīzes rezultāti variē atkarībā no lietotās noteiktās metodoloģijas un tādēļ rekomendācijas par skaitu, pamatojoties uz pētījumiem citās laboratorijās, jāinterpretē piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot savstarpējo sakarību starp atkārtoti ievadīto CD34<sup>+</sup> šūnu skaitu un

trombocītu atjaunošanās ātrumu pēc lielu devu ķīmijterapijas, liecina par komplikētu, bet stabilu savstarpējo sakarību.

Ietiekums par minimālo šūnu skaitu  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> šūnas/kg pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies adekvāti atjaunot hematoloģiskos rādītājus.

Lielāks par minimālo rādītāju iegūto šūnu skaits uzrāda korelāciju ar straujāku atveseļošanos, turpretim mazāks – ar lēnāku atveseļošanos.

#### Īpaša piesardzība veseliem donoriem, kam tiek veikta PBPC mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus tiešus klīniskus ieguvumus, un to vajadzētu apsvērt vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkos.

PBPC mobilizāciju vajadzētu apsvērt vienīgi tiem donoriem, kas atbilst normāliem klīniskiem un laboratoriskiem cilmes šūnu donora atbilstības kritērijiem, īpašu uzmanību pievēršot hematoloģiskajiem rādītājiem un infekciju slimībām.

Filgrastīma drošums un efektivitāte nav izvērtēta veseliem donoriem, kas jaunāki par 16 gadiem un vecāki par 60 gadiem.

Pārejoša trombocitopēnija (trombocītu skaits  $< 100 \times 10^9/l$ ) pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes tika novērota 35% pētījuma dalībnieku. Tostarp tika ziņots par 2 gadījumiem ar trombocītu skaitu  $< 50 \times 10^9/l$ , kas tika saistīti ar leikoferēzes procedūru.

Ja ir nepieciešama vairāk nekā viena leikoferēze, īpašu uzmanību vajadzētu pievērst donoriem ar leukocītu skaitu  $< 100 \times 10^9/l$  pirms leikoferēzes; parasti leikoferēzi nevajadzētu veikt, ja trombocītu skaits ir  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leikoferēzi nevajadzētu veikt donoriem, kas saņem antikoagulantus vai kuriem ir iepriekš zināmi hemostāzes traucējumi.

Donorus, kas PBPC mobilizācijai saņem G-CSF, vajadzētu novērot, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Veseliem donoriem pēc G-CSF lietošanas ir novērotas pārejošas citoģenētiskas anormālijas. Šo pārmaiņu nozīmība nav zināma. Tomēr nevar tik izslēgts ļaundabīga mieloīda klona veicināšanas risks. Aferēzes centram tiek ieteikts vismaz 10 gadus veikt sistemātisku cilmes šūnu donoru reģistrēšanu un novērošanu, lai nodrošinātu ilgtermiņa drošuma uzraudzību.

#### *Īpaša piesardzība ar filgrastīmu mobilizētu alogēno PBPC recipientiem*

Pašreizējie dati rāda, ka imunoloģiskā mijiedarbība starp alogēniem PBPC transplantātiem un recipienta organismu, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju, var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas vai hroniskas GvHD risku.

#### Īpaša piesardzība SHN pacientiem

Filgrastīmu nedrīkst nozīmēt pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju, kuriem ir leikoze vai leikozezes rašanās pazīmes.

#### *Asins šūnu skaits*

Rodas arī citas asiņu šūnu izmaiņas, tai skaitā anēmija un pārejošs mieloīdo cilmes šūnu skaita pieaugums, kuru gadījumā nepieciešama rūpīga šūnu skaita kontrole.

#### *Transformācija uz leukēmiju vai mielodisplastisko sindromu*

Īpaša uzmanība jāievēro diagnosticējot SHN, lai atšķirtu tās no citām asinsrades saslimšanām, tādām kā, aplastiska anēmija, mielodisplāzija, mieloīda leikoze. Pirms ārstēšanas vajadzētu noteikt pilnu asins ainu ar šūnu diferenciāciju un trombocītu skaitu un veikt kaulu smadzeņu morfoloģijas un kariotipa izvērtēšanu.

Ar filgrastīmu ārstētiem klīniskajā pētījuma pacientiem ar SHN, bija reti (apmēram 3%) sastopams mielodisplastiskais sindroms (MDS) vai leikoze. Šis novērojums veikts tikai pacientiem ar iedzimtu neutropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas, to saistība ar filgrastīma terapiju ir neskaidra. Apmēram 12% pacientu daļai, kuriem sākotnēji bija normāli citoģenētiskās pārbaudes novērtējumi, pēc tam, veicot rūpīnas atkārtotas pārbaudes, tika konstatētas patoloģijas, tai skaitā monosomija 7. Šobrīd nav skaidrs, vai ilgstoša ar SHN slimojošu pacientu ārstēšana rada pacientiem predispozīciju citoģenētiskām patoloģijām, MDS vai leukēmiskai transformācijai. Tiek rekomendēts pacientiem regulāri (apmēram reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģisko un citoģenētisko izmeklēšanu.

### *Citi īpaši piesardzības pasākumi*

Jāizslēdz pārejošas neutropēnijas iemesli, piemēram, vīrusu infekcijas.

Hematūrija tika novērota bieži, savukārt proteīnūrija radās nelielam skaitam pacientu. Lai šīs blakusparādības kontrolētu, vajadzētu veikt regulāras urīna analīzes.

Nav apstiprināta drošuma un lietošanas efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neutropēniju.

### Īpaša piesardzība pacientiem ar HIV infekciju

#### *Asins šūnu skaits*

Rūpīgi jākontrolē absolūtais neitrofilo leukocītu skaits(ANC), īpaši pirmajās pāris filgrastīma terapijas nedēļās. Daži pacienti uz filgrastīma sākotnējo devu var reaģēt ļoti strauji un ar ievērojamu neitrofilo leukocītu skaita palielinājumu. Pirmajās 2–3 filgrastīma terapijas dienās ANC tiek rekomendēts noteikt ik dienas. Pēc tam tiek rekomendēts noteikt ANC vismaz 2 reizes nedēļā pirmās 2 nedēļas un tālāk uzturošās terapijas laikā vienu reizi nedēļā vai reizi katrā otrajā nedēļā. Intermitējošas filgrastīma lietošanas laikā ar devu 30 MV (300 µg)/kg dienā, pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta ANC zemāko punktu, rekomendē asins paraugus ANC noteikšanai ņemt tieši pirms iepļānotajām filgrastīma lietošanas reizēm.

#### *Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīvo zāļu devām*

Ārstēšana ar filgrastīma monoterapiju neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvo zāļu dēļ. Kā rezultāts iespējai saņemt lielākas devas un lielāku skaitu šo zāļu filgrastīma terapijas laikā, pacients var būt pakļauts lielākam trombocitopēnijas un anēmijas attīstības riskam. Tiek rekomendēta regulāra asins ainas kontrole (skatīt iepriekš).

#### *Mielosupresiju izraisošas infekcijas un ļaundabīgas saslimšanas*

Neutropēniju var izraisīt kaulu smadzenes infiltrējošas oportūnistiskas infekcijas, tādas kā, Mycobacterium avium kompleks vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Pacientiem ar iepriekš zināmām kaulu smadzenes infiltrējošām infekcijām vai ļaundabīgām saslimšanām, jāapsver atbilstoša terapija pamatsaslimšanas ārstēšanai, papildus filgrastīma terapijai neutropēnijas ārstēšanai. Nav pilnībā apstiprināta filgrastīma ietekme uz neutropēniju kaulu smadzenes infiltrējošas infekcijas vai ļaundabīgas saslimšanas dēļ.

### Visiem pacientiem

Nivestim satur sorbītu (E420). Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst lietot šīs zāles,

ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Jaundzimušajiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība (IFN).

Zāles (kuras satur sorbītu/fruktozi) ievadītas intravenozi, var būt dzīvībai bīstamas un tām ir jābūt kontraindicētām šajā populācijā, izņemot gadījumus, kad ir absolūta klīniska nepieciešamība un nav pieejamu alternatīvu.

Pirms šo zāļu lietošanas, no katra pacienta jāievāc detalizēta anamnēze attiecībā uz iedzimtas fruktozes nepanesības (IFN) simptomiem.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,6 mg/ml vai 0,96 mg/ml devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot to vienā dienā ar mielosupresīvo citotoksisko ķīmijterapiju, pilnībā nav pierādīta. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvo citotoksisko ķīmijterapiju, filgrastīmu neiesaka lietot laika posmā no 24 stundām pirms līdz 24 stundām pēc ķīmijterapijas. Provizoriskie dati, kas iegūti nelielu skaitu pacientu vienlaikus ārstējot ar filgrastīmu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt izteiktāka.

Iespējamās mijiedarbības ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos vēl šim nav pētītas.

Tā kā litijs veicina neitrofilo leukocītu atbrīvošanos, iespējams, ka tas pastiprinās filgrastīma iedarbību. Lai gan šī mijiedarbība oficiāli nav pētīta, nav pierādījumi, ka šāda mijiedarbība ir kaitīga.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par filgrastīma lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti. Trušiem novērota embriju zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanās, lietojot atkārtotas lielas klīniskās devas, kas ir toksiskas mātiņai (skatīt 5.3. apakšpunktu). Literatūrā ir ziņojumi, kuros ir pierādīta filgrastīma spēja šķērsot placentāro barjeru grūtniecēm.

Filgrastīmu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai filgrastīms/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no filgrastīma terapijas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

Filgrastīms neietekmēja žurku tēviņu un mātišu reproduktīvo funkciju vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nivestīm var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc filgrastīma lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### 4.8. Nevēlamas blakusparādības

##### a. Drošuma profila kopsavilkums

Vissmagākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties filgrastīma terapijas laikā, ir: anafilaktiskas reakcijas, smagas pulmonālas blakusparādības (tostarp intersticiāla pneimonija un ARDS), kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, smaga splenomegālija/liesas plīsums, transformācija uz mielodisplastisko sindromu vai leikozi SHN pacientiem, GvHD pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas vai perifēro asiņu cilmes šūnu transplantācijas un sirpjveida šūnu anēmijas krīze pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir drudzis, skeleta-muskuļu sāpes (tostarp sāpes kaulos, muguras sāpes, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūšu kurvī, kakla sāpes), anēmija, vemšana un slikta dūša. Klīniskajos pētījumos 10% vēža pacientu skeleta-muskuļu sāpes bija vieglas vai vidēji smagas, bet 3% – smagas.

##### b. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk tabulās norādītie dati raksturo nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā.

| MedDRA orgānu sistēmas klase                    | Nevēlamās blakusparādības                |  |   |   |
|---|--|--|---|---|
|   | Ļoti bieži (≥ 1/10)                      | Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)  | Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)   | Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000)   |
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>               |  | Sepse<br>Bronhīts<br>Augšējo elpceļu infekcija<br>Urīnceļu infekcija                 |   |   |
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> | Trombocitopēnija<br>Anēmija <sup>e</sup> | Splenomegālija <sup>a</sup><br>Pazemināts hemoglobīna līmenis <sup>e</sup>           | Leikocitoze <sup>a</sup>  | Liesas plīsums <sup>a</sup><br>Sirpjveida šūnu anēmijas krīze   |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>               |  |  | Hipersensitivitāte<br>Paaugstināta jutība pret zālēm <sup>a</sup><br>Transplantāta atgrūšana <sup>b</sup> | Anafilaktiska reakcija  |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>         |  | Samazināta ēstgriba <sup>e</sup><br>Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs | Hiperurikēmija<br>Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs  | Samazināts glikozes līmenis asinīs<br>Pseudopodagra <sup>a</sup> (pirofosfātu hondrokalciņoze)<br>Šķidruma tilpuma traucējumi |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                     |  | Bezmiegs   |   |   |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                | Galvassāpes <sup>a</sup>                 | Reibonis<br>Hipoestēzija<br>Parestēzija  |   |   |

| MedDRA orgānu sistēmas klase                                    | Nevēlamās blakusparādības  |  |   |  |
|---|--|--|---|--|
|   | Ļoti bieži (≥ 1/10)  | Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)  | Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)   | Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000)  |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                                   |  | Hipertensija<br>Hipotensija  | Vēnu okluzīvā slimība <sup>d</sup>  | Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms <sup>a</sup><br>Aortīts               |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības |  | Asiņu atkrēpošana<br>Aizdusa<br>Klepus <sup>a</sup><br>Orofaringeālas sāpes <sup>a,c</sup><br>Deguna asiņošana                       | Akūts respiratorā distresa sindroms <sup>a</sup><br>Elpošanas mazspēja <sup>a</sup><br>Plaušu tūska <sup>a</sup><br>Plaušu asiņošana<br>Intersticiāla plaušu slimība <sup>a</sup><br>Infiltrāti plaušās <sup>a</sup><br>Hipoksija |  |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                                   | Caureja <sup>a,c</sup><br>Vemšana <sup>a,c</sup><br>Slikta dūša <sup>a</sup> | Sāpes mutē<br>Aizcietējums <sup>c</sup>  |   |  |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi                   |  | Hepatomegālija<br>Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs   | Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis<br>Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis   |  |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                                   | Alopēcija <sup>a</sup>   | Izsitumi <sup>a</sup><br>Eritēma   | Makulopapulāri izsitumi   | Ādas vaskulīts <sup>a</sup><br>Svīta sindroms (akūta febrila neitrofila dermatoze) |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi                  | Skeleta-muskuļu sāpes <sup>c</sup>   | Muskuļu spazmas  | Osteoporoze   | Samazināts kaulu blīvums<br>Reimatoīdā artrīta saasinājums                         |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi                        |  | Dizūrija<br>Hematūrija   | Proteinūrija  | Glomerulonefrīts<br>Urīna sastāva izmaiņas   |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā             | Nogurums <sup>a</sup><br>Gļotādas iekaisums <sup>a</sup><br>Drudzis          | Sāpes krūškurvī <sup>a</sup><br>Sāpes <sup>a</sup><br>Astēnija <sup>a</sup><br>Savārgums <sup>c</sup><br>Perifēra tūska <sup>c</sup> | Reakcija injekcijas vietā   |  |

| MedDRA orgānu sistēmas klase                                     | Nevēlamās blakusparādības |                                     |                               |                                 |
|--|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|  | Ļoti bieži (≥ 1/10)       | Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)         | Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100) | Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000) |
| Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas |                           | Transfūzijas reakcijas <sup>e</sup> |                               |                                 |

<sup>a</sup> Skatīt c sadaļu (“Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

<sup>b</sup> Ir saņemti ziņojumi par GvHD un letāliem gadījumiem pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt c sadaļu).

<sup>c</sup> Tostarp sāpes kaulos, sāpes mugurā, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūšu kurvī, sāpes sprandā.

<sup>d</sup> Gadījumi tika novēroti zāļu pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kam bija veikta kaulu smadzeņu transplantācija vai PBPC mobilizācija.

<sup>e</sup> Nevēlamās blakusparādības, kas tika biežāk novērotas pacientiem filgrastīma grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā un kas saistītas ar pamatā esošā ļaundabīgā audzēja vai citotoksiskās ķīmijterapijas sekām.

#### c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Paaugstināta jutība*

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, izsitumus, nātreni, angioedēmu, elpas trūkumu un pazeminātu spiedienu, pacientiem, kas uzsākuši vai turpina saņemt filgrastīmu. Kopumā ziņojumi bija biežāk pēc zāļu intravenozas ievadīšanas. Dažos gadījumos simptomi ir atkārtējušies, uzsākot atkārtoti lietot zāles, kas liek domāt par cēloņsakarību. Filgrastīma lietošanu vajadzētu pilnībā pārtraukt pacientiem, kuriem ir smagas alerģiskas reakcijas.

##### *Pulmonālās blakusparādības*

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par pulmonālām blakusparādībām, ieskaitot intersticiālu plaušu slimību, plaušu tūsku un plaušu infiltrātus, kā rezultātā dažos gadījumos radusies elpošanas mazspēja un akūta respiratorā distresa sindroms (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Splenomegālija un liesas plīsums*

Pacientiem pēc filgrastīma ievadīšanas tika novērota splenomegālija un liesas plīsums. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms*

Ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem, lietojot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru. Tie parasti radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi, lietojot vairākas ķīmijterapijas zāles, vai kuriem tika veikta aferēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Ādas vaskulīts*

Tika ziņots par ādas vaskulītu ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kas saņem filgrastīmu, nav zināms. Lietojot filgrastīmu ilgstoši, ziņots par ādas vaskulītu 2% SHN pacientu.

### *Leikocitoze*

Pēc filgrastīma lietošanas un leukoferēzes leikocitozi (leikocīti  $> 50 \times 10^9/l$ ) konstatēja 41% veselu donoru un pārejošu trombocitopēniju (trombocīti  $< 100 \times 10^9/l$ ) 35% donoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Svīta sindroms*

Tika ziņots par Svīta sindroma (*Sweet's syndrome*) (akūta febrila neitrofila dermatoze) rašanos pacientiem, kas ārstēti ar filgrastīmu.

### *Pseudopodagra (pirofosfātu hondrokalciņoze)*

Ir saņemti ziņojumi par pseudopodagru (pirofosfātu hondrokalciņozi) vēža pacientiem, kuri ārstēti ar filgrastīmu.

### *GvHD*

Ir saņemti ziņojumi par GvHD un letāliem gadījumiem pacientiem, kas saņem G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### d. Pediātriskā populācija

Klīnisko pētījumu dati pediātriskiem pacientiem rāda, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīga, kas liecina, ka filgrastīma farmakokinētikā nav ar vecumu saistītu atšķirību. Vienīgā pastāvīgi ziņotā blakusparādība bija skeleta-muskuļu sāpes, kas neatšķiras no pieaugušo populācijas.

Nav pietiekamu datu, lai sīkāk novērtētu filgrastīma izmantošanu pediātrijā.

#### e. Citas īpašas pacientu grupas

##### *Lietošana geriatriskiem pacientiem*

Kopumā nav novērotas drošuma un efektivitātes atšķirības par 65 gadiem vecākiem pacientiem salīdzinājumā ar jaunākiem pieaugušajiem ( $> 18$  gadu vecumā), kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, un klīniskā pieredzē nav konstatētas atšķirības atbildes reakcijā starp gados vecākiem un jaunākiem pieaugušajiem pacientiem. Nav pietiekamu datu, lai novērtētu filgrastīma lietošanu geriatriskiem pacientiem citu apstiprinātu filgrastīma indikāciju gadījumā.

##### *Pediātriskie SHN pacienti*

Pediātriskiem pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kurus ilgstoši ārstē ar filgrastīmu, ziņots par samazināta kaulu blīvuma un osteoporozes gadījumiem.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Filgrastīma pārdozēšanas iedarbība nav noskaidrota.

Filgrastīma terapijas pārtraukšanas rezultātā parasti cirkulējošo leikocītu skaits 1 vai 2 dienu laikā samazinās par 50% un atjaunojas normas robežās 1 līdz 7 dienu laikā.



## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citokīni, ATĶ kods: L03AA02

Nivestim ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā <http://www.ema.europa.eu>.

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leukocītu veidošanos un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Nivestim, kas satur r-metHuG-CSF (filgarstimu), izraisa ievērojamu neitrofilo leukocītu skaita pieaugumu ar nelielu monocītu skaita palielināšanos perifērās asinīs 24 stundu laikā. Dažiem SHN pacientiem filgrastīms var arī izraisīt nelielu cirkulējošo eozinofilu un bazofilu skaita palielināšanos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem eozinofīlija un bazofīlija var būt jau pirms ārstēšanas uzsākšanas. Lietojot ieteicamās devas, neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās ir atkarīga no devas. Filgrastīma iedarbības rezultātā radušies neitrofilie leukocīti ir ar normālu vai pastiprinātu darbību, ko parāda hemotaksēs un fagocitozes funkcionālie testi. Pēc filgrastīma terapijas pārtraukšanas, cirkulējošo neitrofilo leukocītu skaits samazinās par 50 procentiem 1 vai 2 dienu laikā un 1 līdz 7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

Filgrastīma lietošana pacientiem, kas saņem citotoksisko ķīmijterapiju, izraisa būtisku neitropēnijas un febrīlas neitropēnijas biežuma, smaguma un ilguma samazināšanos. Filgrastīma terapija būtiski samazina febrīlas neitropēnijas, antibiotiku lietošanas un hospitalizācijas ilgumu pēc indukcijas ķīmijterapijas akūtas mieloleikozes gadījumā vai pēc mieloablatīvas terapijas, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža un oficiāli reģistrēto infekciju skaits nesamazinājās nevienā no abiem gadījumiem. Drudža ilgums nesamazinājās pacientiem, kas saņēma mieloablatīvo terapiju, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastīma lietošana monoterapijā vai pēc ķīmijterapijas mobilizē asiņu cilmes šūnas perifērās asinīs. Šīs autologās PBPC var iegūt un ievadīt infūzijas veidā pēc lielām citotoksiskās terapijas devām vai nu aizstājot kaulu smadzeņu transplantāciju, vai arī to papildinot. PBPC ievadīšana infūzijas veidā paātrina asinsrades atjaunošanos, samazinot hemorāģisko komplikāciju riska ilgumu un trombocītu transfūzijas nepieciešamību.

Salīdzinot ar alogēno kaulu smadzeņu transplantāciju, recipientiem, kas saņēma ar filgrastīmu mobilizētās PBPC, bija ievērojami straujāka hematoloģiskā atveseļošanās, kā rezultātā ievērojami saīsinājās laiks, kādā bez ievērojamas atjaunojas trombocīti.

Vienā retrospektīvā Eiropas pētījumā, kurā tika vērtēta G-CSF lietošana pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas pacientiem ar akūtām leukēmijām, tika secināts, ka G-CSF lietošanas gadījumā pieaug GvHD, ar ārstēšanu saistītās mirstības (TRM) un mirstības risks. Citā starptautiskā retrospektīvā pētījumā pacientiem ar akūtu un hronisku mielogēnu leukēmiju netika konstatēta ietekme uz GvHD, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantātu pētījumu metaanalīze, kas ietvēra deviņu prospektīvu randomizētu pētījumu, 8 retrospektīvu pētījumu un 1 gadījuma kontroles pētījuma rezultātu analīzi, nekonstatēja ietekmi uz akūtas GvHD, hroniskas GvHD vai agrīnas ar ārstēšanu saistītās mirstības riskiem.

| <b>GvHd un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc ārstēšanas ar G-CSF pēc kaulu smadzeņu transplantācijas</b> |                          |          |                                  |                      |                      |
|--|--------------------------|----------|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Publikācijas</b>  | <b>Pētījuma periods</b>  | <b>N</b> | <b>Akūta GvHD II - IV pakāpe</b> | <b>Hroniska GvHD</b> | <b>TRM</b>           |
| Meta-analīze (2003)  | 1986 - 2001 <sup>a</sup> | 1198     | 1,08<br>(0,87; 1,33)             | 1,02<br>(0,82; 1,26) | 0,70<br>(0,38; 1,31) |
| Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)  | 1992 - 2002 <sup>b</sup> | 1789     | 1,33<br>(1,08; 1,64)             | 1,29<br>(1,02; 1,61) | 1,73<br>(1,30; 2,32) |
| Starptautiskais retrospektīvais pētījums(2006)   | 1995 - 2000 <sup>b</sup> | 2110     | 1,11<br>(0,86; 1,42)             | 1,10<br>(0,86; 1,39) | 1,26<br>(0,95; 1,67) |

<sup>a</sup> Analīze ietver pētījumus ar kaulu smadzeņu transplantāciju šajā laika posmā; daži pētījumi lietoja GM-CSF

<sup>b</sup> Analīze ietver pacientus, kam šajā laika posmā veikta kaulu smadzeņu (BM) transplantācija.

### Filgrastīma lietošana PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnu PBPC transplantācijas

Veseliem donoriem lieto devu 10 µg/kg/dienā, ko ievada subkutāni 4 līdz 5 dienas pēc kārtas, kas ļauj no lielākās daļas donoru pēc 2 leikoferēzēm iegūt  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> šūnas/kg recipienta ķermeņa svara.

Filgrastīma lietošana pacientiem, bērniem un pieaugušajiem, ar SHN (smagu iedzimtu, ciklisku un ideopātisku neutropēniju) izraisa ilgstošu absolūtā neitrofilo leukocītu skaita palielinājumu perifērās asinīs un samazina infekcijas un ar tām saistītos traucējumus.

Filgrastīma lietošana pacientiem ar HIV infekciju uztur normālu neitrofilo leukocītu skaitu, kas ļauj lietot shēmās paredzētās antivirālās un/vai citas mielosupresīvas terapijas devas. Nav pierādījumi, ka pacientiem ar HIV infekciju, kuri ārstēti ar filgrastīmu, pieaug HIV replikācija.

Tāpat kā citi asinsrades augšanas faktori, G-CSF *in vitro* ir demonstrējis cilvēka endotēlija šūnu stimulējošas īpašības.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Randomizētā, atklātā, vienas devas, kontrolētā, krusteniskā pētījumā 46 veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka Nivestim farmakokinētiskais profils ir salīdzināms ar atsauces zāļu farmakokinētisko profilu pēc subkutānas un intravenozas ievadīšanas.

Citā randomizētā, dubultklā, vairāku devu, kontrolētā, krusteniskā pētījumā 50 veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka Nivestim farmakokinētiskais profils ir salīdzināms ar atsauces zāļu farmakokinētisko profilu pēc subkutānas ievadīšanas.

Ir pierādīts, ka filgrastīma klīrenss gan pēc zemādas, gan pēc intravenozas ievadīšanas norit pēc pirmā loka metabolisma principa. Filgrastīma eliminācijas pusperiods serumā ir apmēram 3,5 stundas ar klīrensa rādītāju apmēram 0,6 ml/min/kg. Ilgstoša filgrastīma infūzija laika posmā līdz 28 dienām pacientiem, kuri atveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, nedeva pierādījumus par zāļu uzkrāšanos un pielīdzināmiem eliminācijas pusperiodiem. Pastāv pozitīva lineāra korelācija starp filgrastīma devu un koncentrāciju serumā, neatkarīgi, vai ievada intravenozi vai zemādā. Pēc ieteicamo devu ievadīšanas zemādā, 8 līdz 16 stundas koncentrācija serumā saglabājās virs 10 ng/ml.

Sadales tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Filgrastīms tika pētīts līdz 1 gadu ilgus atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas atklāja uz paredzamo farmakoloģisko darbību attiecināmas izmaiņas, ieskaitot leukocītu skaita palielināšanos, mieloīdo

hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāro granulopoēzi un liesas palielināšanos. Visas šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Filgrastīma ietekme uz prenatālo attīstību pētīta žurkām un trušiem. Intravenoza (80 µg/kg/dienā) filgrastīma ievadīšana trušiem organoģenēzes periodā bija toksiska mātītēm un palielināja spontāno abortu, pēcimplantācijas augļa zaudējumu gadījumu skaitu, un tika novērots samazināts vidējais dzīvā metiena lielums un augļa svars.

Pamatojoties uz ziņotajiem datiem citām filgrastīmu saturošām zālēm, kas līdzīgas oriģinālajām zālēm, tika novērotas salīdzināmas atrades un palielināts augļa anomāliju daudzums, lietojot 100 µg/kg/dienā, kas ir mātītei toksiska deva un atbilst apmēram 50-90 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu 5 µg/kg/dienā. Devu līmenis, kurā nevēlamās embrija-augļa toksicitātes izpausmes netika novērotas, šajā pētījumā bija 10 µg/kg/dienā, kas atbilda apmēram 3-5 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai par to, kas novērota ar klīniskām devām ārstētiem pacientiem.

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 575 µg/kg/dienā, mātītes vai augļa toksicitāte netika novērota. Žurku pēcnācējiem, kuriem filgrastīms tika ievadīts perinatālā un laktācijas laikā, bija novēlota ārējā diferenciācija un aizkavēta augšana ( $\geq 20$  µg/kg/dienā), kā arī nedaudz samazināts dzīvildzes rādītājs (100 µg/kg/dienā).

Filgrastīmam netika novērota ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Ledus etiķskābe  
Nātrijs hidroksīds  
Sorbīts (E420)  
Polisorbāts 80  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Nīvestim nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumiem.

Atšķaidīts filgrastīms var tikt adsorbēts uz stikla un plastmasas, ja vien tas nav atšķaidīts 5% glikozes šķīdumā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6 apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Pilnšļirce

30 mēneši

#### Pēc atšķaidīšanas

Atšķaidītam infūziju šķīdumam lietošanai gatavā veidā pierādīta 24 stundu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 2°C līdz 8°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti glabāšanas laikam nevajadzētu būt ilgākam kā 24 stundas 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

#### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C līdz 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Nejauša preparāta sasaldēšana līdz 24 stundu ilgā laika posmā, neietekmē Nivestim stabilitāti. Sasalušas pilnšļirces var tikt atkausētas un tad atdzesētas turpmākai lietošanai. Ja sasalšanas temperatūras iedarbība ir bijusi ilgāka nekā 24 stundas vai arī pilnšļirces sasalušas vairāk nekā vienu reizi, tad Nivestim NEVAJADZĒTU lietot.

Preparāta uzglabāšanas laikā un ambulatorās lietošanas nolūkos, pacients var to izņemt no ledusskapja un glabāt istabas temperatūrā (ne augstākā par 25°C) laika posmā līdz 15 dienām. Šī laika posma beigās preparātu nevajadzētu likt atpakaļ ledusskapī, bet vajadzētu likvidēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

##### Nivestim 12 MV/0,2 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Pilnšļirce (I tipa stikls) ar injekcijas adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku, kas satur 0,2 ml šķīduma injekcijām/infūzijām.

##### Nivestim 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām, Nivestim 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Pilnšļirce (I tipa stikls) ar injekcijas adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku, kas satur 0,5 ml šķīduma injekcijām/infūzijām.

Katrai pilnšļircei ir pievienota adata, kurai ir uzlikts adatas uzgalis, kas satur epoksiprēnu, dabiskā kaučuka lateksa atvasinājumu, kas var saskarties ar adatu.

Iepakojums ar 1, 5, 8 vai 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Ja nepieciešams, Nivestim var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu.

Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidījums ar galīgo koncentrāciju vājāku par 0,2 MV (2 µg) uz ml.

Pirms lietošanas šķīdumu vizuāli jāpārbauda. Jālieto tikai dzidrs šķīdums bez redzamām daļiņām.

Pacientiem, ārstētiem ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai vājāka par 1,5 MV (15 µg) uz ml, vajadzētu pievienot cilvēka seruma albumīnu (CSA), līdz galīgai koncentrācijai 2 mg/ml.

Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml, filgrastīma kopējās devas mazākas par 30 MV (300 µg) vajadzētu ievadīt ar pievienotu 0,2 ml 20 % cilvēka albumīnu šķīdumu Ph. Eur.

Nivestim sastāvā nav konservantu. Ņemot vērā iespējamo kontaminācijas risku ar mikrobiem, Nivestim šļirces paredzētas vienreizējai lietošanai.

Filgrastīms, atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, ir savietojams ar stiklu un daudziem plastmasas

materiāliem, ieskaitot PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimērs) un polipropilēnu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 8. jūnijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 27. maijs

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nivestim 12 MV/0,2 ml šķīdums injekcijām/infūzijām  
filgrastimum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra pilnšļirce satur 12 miljonus vienību (MV) (120 µg) filgrastīma 0,2 ml (0,6 mg/ml).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Ledus etiķskābe, nātrijs hidroksīds, polisorbāts 80, sorbīts (E420) un ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām/infūzijām

1 pilnšļirce ar 0,2 ml

5 pilnšļirces ar 0,2 ml

8 pilnšļirces ar 0,2 ml

10 pilnšļirces ar 0,2 ml

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Intravenozai vai subkutānai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Adatas aizsargapvalks ir piestiprināts pilnšļircei, lai aizsargātu no saduršanās ar adatu. Skatīt lietošanas instrukciju par adatas aizsargapvalka lietošanu.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pēc atšķaidīšanas izlietot 24 stundās.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/10/631/001

EU/1/10/631/002

EU/1/10/631/003

EU/1/10/631/010

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nivestim 12 MV/0,2 ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĻIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nivestim 12 MV/0,2 ml injekcijām/infūzijām  
filgrastimum  
s.c./i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,2 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nivestim 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām  
filgrastimum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus vienību (MV) (300 µg) filgrastīma 0,5 ml (0,6 mg/ml)

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Ledus etiķskābe, nātrijs hidroksīds, polisorbāts 80, sorbīts (E420) un ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām/infūzijām

1 pilnšļirce ar 0,5 ml

5 pilnšļirces ar 0,5 ml

8 pilnšļirces ar 0,5 ml

10 pilnšļirces ar 0,5 ml

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Intravenozai vai subkutānai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Adatas aizsargapvalks ir piestiprināts pilnšļircei, lai aizsargātu no saduršanās ar adatu. Skatīt lietošanas instrukciju par adatas aizsargapvalka lietošanu.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pēc atšķaidīšanas izlietot 24 stundās.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/10/631/004

EU/1/10/631/005

EU/1/10/631/006

EU/1/10/631/011

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nivestim 30 MV/0,5 ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĻIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nivestim 30 MV/0,5 ml injekcijām/infūzijām  
filgrastimum  
s.c./i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,5 ml

**6. CITA**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nivestim 48 MV/ 0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām  
filgrastimum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus vienību (MV) (480 µg) filgrastīma 0,5 ml (0,96 mg/ml).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Ledus etiķskābe, nātrijs hidroksīds, polisorbāts 80, sorbīts (E420) un ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām/infūzijām

1 pilnšļirce ar 0,5 ml

5 pilnšļirces ar 0,5 ml

8 pilnšļirces ar 0,5 ml

10 pilnšļirces ar 0,5 ml

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Intravenozai vai subkutānai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Adatas aizsargapvalks ir piestiprināts pilnšļircei, lai aizsargātu no saduršanās ar adatu. Skatīt lietošanas instrukciju par adatas aizsargapvalka lietošanu.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pēc atšķaidīšanas izlietot 24 stundās.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/10/631/007

EU/1/10/631/008

EU/1/10/631/009

EU/1/10/631/012

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nivestim 48 MV/0,5 ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĻIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nivestim 48 MV/0,5 ml injekcijām/infūzijām  
filgrastimum  
s.c./i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,5 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Nivestim 12 MV/0,2 ml šķīdums injekcijām/infūzijām**

**Nivestim 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām**

**Nivestim 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām**

filgrastimum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Nivestim un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nivestim lietošanas
3. Kā lietot Nivestim
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nivestim
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Nivestim un kādam nolūkam tās lieto**

Nivestim ir balto asins šūnu augšanas faktors (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) un pieder zāļu grupai, ko sauc par citokīniem. Augšanas faktori ir olbaltumvielas, kas organismā veidojas dabīgā ceļā, tomēr tās var arī izgatavot, izmantojot biotehnoloģijas, lai lietotu kā zāles. Nivestim darbojas, stimulējot kaulu smadzenes ražot vairāk balto asins šūnu.

Vairāku iemeslu dēļ var samazināties balto asins šūnu skaits (neitropēnija), mazinot Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām. Nivestim stimulē kaulu smadzenes ātrāk ražot jaunas baltās šūnas.

#### **Nivestim var lietot:**

- pēc ķīmijterapijas, lai palielinātu balto asins šūnu skaitu un novērstu infekcijas rašanos;
- pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, lai palielinātu balto asins šūnu skaitu un novērstu infekcijas rašanos;
- pirms ķīmijterapijas ar lielām devām, lai stimulētu kaulu smadzenes ražot vairāk cilmes šūnu, kuras var savākt un pēc terapijas beigām atkal Jums ievadīt. Tās paņem gan no Jums, gan no donora. Cilmes šūnas pēc tam nonāk atpakaļ kaulu smadzenēs un veicina asins šūnu veidošanos;
- balto asins šūnu skaita palielināšanai, ja Jūs ciešat no smagas hroniskas neitropēnijas, lai palīdzētu izsargāties no infekcijām;
- pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu infekcijas rašanās risku.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Nivestim lietošanas**

#### **Nelietojiet Nivestim šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret filgrastīmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Nivestim lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- sirpjveida šūnu anēmija, jo Nivestim var izraisīt sirpjveida šūnu anēmijas krīzi;
- osteoporozē (kaulu slimība).

Ārstēšanas ar Nivestim laikā nekavējoties informējiet savu ārstu:

- ja Jums pēkšņi rodas alerģijas simptomi, piemēram, izsitumi, nieze vai nātrene, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, aizdusa, sēkšana vai apgrūtināta elpošana – tie var būt smagu alerģisku reakciju simptomi (paaugstināta jutība);
- ja Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs ievērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti (glomerulonefrīts);
- ja Jums ir sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē, kreisajā parībā vai kreisā pleca galā (tie var būt liesas palielināšanās (splenomegālijas) vai iespējama liesas plīsuma simptomi);
- ja pamanāt neierastu asiņošanu vai zilumu veidošanos (tie var liecināt par trombocītu skaita samazināšanos asinīs (trombocitopēnija) un pavājinātu asins recēšanas spēju).

Retos gadījumos ir ziņots par aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisumu vēža pacientiem un veseliem donoriem. Simptomi var būt drudzis, vēdera sāpes, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

### **Atbildes reakcijas pret filgrastīmu zudums**

Ja Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespēja saglabāt atbildes reakciju pret filgrastīma ārstēšanu, ārsts izmeklēs cēloņus, tai skaitā - vai nav radušās antivielas, kas neitralizē filgrastīma aktivitāti.

Ārsts var vēlēties Jūs rūpīgāk novērot, skatīt lietošanas instrukcijas 4. punktu.

Ja esat pacients ar smagu hronisku neitropēniju, pastāv asins vēža (leikoze, mielodisplastiskais sindroms (MDS)) rašanās risks. Jums ir jākonsultējas ar ārstu par asins vēža rašanās risku, kā arī par to, kādas pārbaudes Jums ir jāveic. Ja Jums rodas vai var rasties asins vēzis, Jūs nedrīkstat lietot Nivestim, ja vien Jūsu ārsts nav noteicis citādi.

Ja esat cilmes šūnu donors, Jūsu vecumam jābūt robežās no 16 līdz 60 gadiem.

### **Īpaša piesardzība, lietojot citas zāles, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos**

Nivestim pieder zāļu grupai, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos. Veselības aprūpes speciālistam vienmēr precīzi jāpieraksta, kādas zāles Jūs lietojat.

### **Citas zāles un Nivestim**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nivestim nav pārbaudīts grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti.

Nivestim lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam:

- ja Jūs esat stāvoklī vai barojat bērnu ar krūti;
- ja domājat, ka Jūs varētu būt stāvoklī;
- ja plānojat grūtniecību.

Ja Nivestim lietošanas laikā Jums ir iestājas grūtniecība, lūdzu, paziņojiet par to ārstam.

Ja vien Jūsu ārsts nav teicis citādi, Nivestim lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nivestim var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt reiboni. Pēc Nivestim lietošanas un pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas ieteicams nogaidīt un pavērot, kā Jūs jūtaties.

### **Nivestim satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 0,6 mg/ml vai 0,96 mg/ml katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **Nivestim satur sorbītu**

Katrs ml šo zāļu satur 50 mg sorbīta.

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesība (*hereditary fructose intolerance* – HFI), kas ir rets ģenētisks traucējums, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkstat saņemt šīs zāles. Pacienti ar HFI nespēj sašķelt fruktozi, kas var izraisīt smagas blakusparādības.

Pirms šo zāļu saņemšanas Jums ir jāizstāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir HFI vai ja Jūsu bērns vairs nevar uzņemt saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai tādas nepatīkamas blakusparādības kā vēdera uzpūšanos, krampjus vēderā vai caureju.

## **3. Kā lietot Nivestim**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

### **Kā un cik daudz Nivestim man jāievada?**

Nivestim parasti ievada katru dienu, veicot injekciju audos tieši zem ādas (subkutāna injekcija). To var arī ievadīt katru dienu, veicot lēnu injekciju vēnā (intravenoza infūzija). Parastā deva var mainīties atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Nivestim Jums ir jāievada.

Pacienti, kam veic kaulu smadzeņu transplantāciju pēc ķīmijterapijas:

Pirmo Nivestim devu Jūs parasti saņemsiet vismaz 24 stundu laikā pēc ķīmijterapijas un vismaz 24 stundu laikā pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Jūs vai cilvēkus, kas Jūs aprūpē, apmācīs, kā veikt subkutānas injekcijas, lai Jūs varētu turpināt ārstēšanos mājās. Tomēr Jums nevajadzētu mēģināt veikt injekciju, pirms veselības aprūpes speciālists ir Jūs pienācīgi apmācījis.

### **Cik ilgi būs jālieto Nivestim?**

Nivestim būs jālieto tikmēr, kamēr normalizēsies balto asins šūnu skaits. Tiks veiktas regulāras asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu Jūsu organismā. Ārsts pateiks, cik ilgi Jums jālieto Nivestim.

### **Lietošana bērniem**

Nivestim lieto, lai ārstētu bērnus, kas saņem ķīmijterapiju vai kam ir izteikti samazināts balto asins šūnu skaits asinīs (neitropēnija). Bērniem, kas saņem ķīmijterapiju, jālieto tādas pašas devas, kādas tiek lietotas pieaugušajiem.

## **Ja esat lietojis Nivestim vairāk nekā noteikts**

Nepalīdiniet ārsta noteikto devu. Ja Jums šķiet, ka esat injicējis Nivestim vairāk nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu, cik ātri vien iespējams.

## **Ja esat aizmirsis lietot Nivestim**

Ja esat aizmirsis veikt injekciju vai injicējis pārāk mazu devu, sazinieties ar savu ārstu, cik ātri vien iespējams. Neievadiet dubultu devu, lai aizstātu izlaisto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārstēšanas laikā **nekavējoties informējiet ārstu:**

- ja Jums rodas alerģiska reakcija, tostarp vājums, asinsspiediena pazemināšanās, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums (anafilakse), izsitumi uz ādas, niezoši izsitumi (nātrene), sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma) un elpas trūkums (dispnoja);
- ja Jums rodas klepus, drudzis un elpas trūkums (dispnoja), jo šie simptomi var liecināt par akūtu respiratorā distresa sindromu (*Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*);
- ja Jums rodas nieru bojājums (glomerulonefrīts). Pacientiem, kas lietoja filgrastīmu, ir novēroti nieru bojājumi. Ja Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, ir asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns vai ievērojiet, ka urinējat mazāk nekā parasti, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu;
- ja novērojat kādu no šādām blakusparādībām vai to kombināciju:
  - o pietūkums vai tūskainība, kas var būt saistīts ar samazinātu urīna izdalīšanos, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums un pilnuma sajūta, vispārējs nogurums. Šie simptomi parasti attīstās ātri.

Tie var liecināt par stāvokli, ko dēvē par “kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu”, kas organismā izraisa asiņu noplūdi no mazajiem asinsvadiem un tā gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība;

- ja novērojat kādu no šiem simptomiem vai to kombināciju:
  - o drudzis vai drebuļi, sašānas sajūta, paātrināta sirdsdarbība, apjukums vai dezorientācija, elpas trūkums, spēcīgas sāpes vai diskomforts un vēsa vai mitra āda.

Tie var būt simptomi stāvoklim, ko dēvē par “sepsi” (saukta arī par “asins saindēšanos”), smaga visa organisma iekaisuma reakcija, kas var būt dzīvībai bīstama un kuras gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

- ja Jums rodas sāpes vēdera augšdaļā, kreisajā pusē, kreisajā parībā vai pleca galā, jo šie simptomi var liecināt par liesas darbības traucējumiem (palielināta liesa (splenomegālija) vai liesas plīsums);
- ja Jums tiek ārstēta smaga hroniska neitropēnija un pamanāt asiņu piejaukumu urīnā (hematūrija). Ja Jums rodas šī blakusparādība vai urīnā tiek konstatētas olbaltumvielas (proteinūrija), Jūsu ārsts var regulāri likt veikt urīna analīzes.

Bieža Nivestim izraisīta nevēlamā blakusparādība ir sāpes muskuļos vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), kuras var ārstēt, lietojot parastās pretsāpju zāles (analģētiskos līdzekļus). Pacientiem, kam veic cilmes šūnu vai kaulu smadzeņu transplantāciju, var rasties transplantāta atgrūšanas slimība (*graft versus host disease – GvHD*) — tā ir donora šūnu reakcija pret pacientu, kas saņem transplantātu. Pazīmes un simptomi ir izsitumi uz plaukstām vai pēdām un čūlas un sāpīgums mutē, zarnās, aknās, uz ādas vai acīs, plaušās, vagīnā un locītavās.

Veseliem cilmes šūnu donoriem var novērot balto asins šūnu skaita palielināšanos (leikocitoze) un trombocītu skaita samazināšanos. Trombocītu skaita samazināšanās samazina asiņu recēšanas spēju (trombocitopēnija). To uzraudzīs ārsts.



**Ļoti biežas blakusparādības** (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- trombocītu skaita samazināšanās, kas mazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- galvassāpes;
- caureja;
- vemšana;
- slikta dūša;
- neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki (alopēcija);
- nogurums;
- gremošanas trakta (no mutes līdz anālajai atverei) gļotādas pietūkums un sāpīgums (gļotādas iekaisums);
- drudzis (pireksija).

**Biežas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- samazināta jutība, īpaši ādas (hipoestēzija);
- plauktu vai kāju tirpšana vai nejutīgums (parestēzija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- asiņu atkrēpošana (hemoptīze);
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālās sāpes);
- asiņošana no deguna (epistakse);
- aizcietējums;
- sāpes mutē;
- palielinātas aknas (hepatomegālija);
- izsitumi;
- ādas apsārtumi (eritēma);
- muskuļu spazmas;
- sāpes urinējot (dizūrija);
- sāpes krūtīs;
- sāpes;
- vispārējs vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- plauktu un pēdu pietūkums (periferālā tūska);
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā;
- transfūziju reakcija.

**Retākas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- alerģiska reakcija (hipersensitivitāte);
- transplantēto kaula smadzeņu atgrūšana (transplantāta atgrūšanas slimība);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru (hiperurikēmija) (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs);
- aknu bojājumi, ko izraisa mazo aknu asinsvadu nosprostošanās (vēnu okluzīvā slimība);
- plaušu darbības traucējumi, kas izraisa elpas trūkumu (elpošanas mazspēja);
- tūska un/vai šķidrums uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);

- patoloģiski plaušu rentgenoloģisko izmeklējumu rezultāti (infiltrāti plaušās);
- asiņošana plaušās (plaušu hemorāģija);
- nepietiekama skābekļa uzsūkšanās plaušās (hipoksija);
- piepacelti izsitumi uz ādas (makulopapulāri izsitumi);
- slimība, kas izraisa kaulu blīvuma samazināšanos, padarot tos vājākus un trauslākus, kā rezultātā vieglāk var rasties lūzumi (osteoporoze);
- reakcija injekcijas vietā.

**Retas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- izteiktas sāpes kaulos, krūtīs, zarnās vai locītavās (sirpjveida šūnu anēmijas krīze);
- pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija);
- sāpes un pietūkums locītavās, kas līdzīgs podagrai (pseudopodagra);
- izmaiņas šķidrums līdzsvara regulācijā organismā, kā rezultātā var rasties tūska (šķidrums tilpuma traucējumi);
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);
- plūmju krāsas piepaceltas sāpīgas čūlas uz ekstremitātēm un dažreiz uz sejas un kakla vienlaikus ar drudzi (Svīta sindroms);
- reimatoīdā artrīta saasinājums;
- samazināts kaulu blīvums;
- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; skatīt 2. punktu.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Nivestim

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pilnšļirces pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un vienu reizi maksimums uz 15 dienām atstāt istabas temperatūrā (bet līdz 25°C).

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tas ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Nivestim satur

- Aktīvā viela ir filgrastīms. Katrs ml šķīduma injekcijām vai infūzijām satur 60 miljonus vienību [MV] (600 µg) vai 96 miljonus vienību [MV] (960 µg) filgrastīma.
- Nivestim 12 MV/0,2 ml šķīdums injekcijām/infūzijām: katra pilnšļirce satur 12 miljonus vienību [MV], 120 µg filgrastīma 0,2 ml šķīduma (atbilst 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām: katra pilnšļirce satur 30 miljonus

- vienību [MV], 300 µg filgrastīma 0,5 ml šķīduma (atbilst 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām: katra pilnšļirce satur 48 miljonus vienību [MV], 480 µg filgrastīma 0,5 ml šķīduma (atbilst 0,96 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir: ledus etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

### **Nivestim ārējais izskats un iepakojums**

Nivestim ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums injekcijām/infūzijām stikla pilnšļircē ar injekcijas adatu (nerūsējoša tērauda) un adatas aizsargapvalku. Adatas uzgalis satur epoksiprēnu, dabiskā kaučuka lateksa atvasinājumu, kas var saskarties ar adatu.

Katrā pakā ir 1,5, 8 vai 10 pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

### **Ražotājs**

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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)10 406 43 01

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

**Ελλάδα**

Aenorasis S.A.  
Τηλ: + 30 210 6136332

**España**

Pfizer S.L.  
Tél: +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)  
+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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev**

Šajā apakšpunktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi sev injicēt Nivestim. Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien Jūsu ārsts vai medicīnas māsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt. Ir svarīgi, lai pēc izlietošanas Jūs šlirci izmestu necaurduramā atkritumu tvertnē. Ja šaubaties par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev vai Jums ir jebkādi jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medicīnas māsai.

**Kā man pašam veikt Nivestim injekciju?**

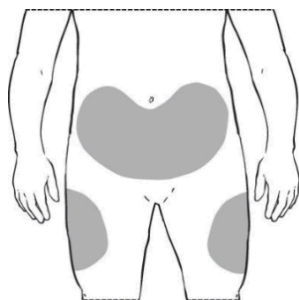
Parasti Nivestim saņem reizi dienā injekcijas veidā, parasti audos tieši zem ādas. To sauc par

subkutānu injekciju.

Tas, ka iemācīsieties pats sev veikt injekciju, nozīmē, ka Jums nevajadzēs mājās gaidīt māsiņas atnākšanu, vai katru dienu iet uz slimnīcu saņemt injekciju.

Jums būs jāsaņem injekcija katru dienu aptuveni vienā un tai pašā laikā. Piemērotākās vietas injekcijām ir:

- augšstilbu priekšējā daļa,
- vēders, izņemot rajonu ap nabu.



Labāk katru reizi mainīt injekcijas vietu, lai nebūtu risks, ka kāds no rajoniem kļūst sāpīgs.

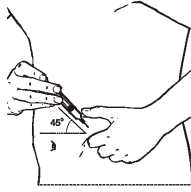
### Ievadišanai nepieciešamais

Lai pats sev veiktu subkutānu injekciju, Jums būs nepieciešamas sekojošās lietas:

- Jauna Nivestim pilnšļirce.
- Atkritumu tvertne asiem priekšmetiem (necaurdurama atkritumu tvertne), lai droši izmestu izlietotās šļirces.
- Antiseptiskas salvetes (ja ieteicis ārsts vai māsiņa).

### Kā man jāveic Nivestim injekcija?

1. Centieties veikt sev injekciju katru dienu aptuveni vienā laikā.
2. Izņemiet Nivestim šļirci no ledusskapja un ļaujiet tai sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram 25°C). Tas prasīs 15-30 minūtes. Pārbaudiet datumu uz iepakojuma, lai pārlicinātos, ka zālēm nav beidzies derīguma termiņš. Pārlicinieties, ka tuvumā ir atkritumu tvertne asiem priekšmetiem.
3. Atrodiet ērtu darba virsmu, kur veikt injekciju, un pārbaudiet sev izrakstīto devu.
4. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
5. Izņemiet pilnšļirci no iepakojuma un pārlicinieties, ka šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un praktiski bez redzamām daļiņām. Nelietojiet Nivestim šļirci, ja šķīdumā redzamas daļiņas vai kaut nedaudz šķidruma iztecējis no pilnšļirces.
6. Turiet šļirci ar augšup vērstu adatu. Noņemiet aizsarguzgali no injekcijas adatas. Tagad šļirce ir gatava lietošanai. Jūs varat pamanīt mazu gaisa burbuli šļircē. Jums nav jāizspiež gaisa burbulis pirms injekcijas. Šķīduma injekcija ar tajā esošo gaisa burbuli nav kaitīga.
7. Izlemiet, kur injicēt Nivestim - atrodiet vietu vēdera priekšējā sienā vai augšstilba priekšpusē. Katru reizi izvēlieties citu vietu. Neizvēlieties vietu, kas ir jutīga, sarkana, ar zilumu vai rētām. Ja ārsts vai māsiņa tā ir ieteikuši, notīriet ādas rajonu ar antiseptisku salveti.
8. Uzmanīgi, lai nepieskartos rajonam, ko esat notīrījis, saņemiet lielu ādas laukumu.
9. Ar otru roku ieduriet adatu aptuveni 45° leņķī.



10. Viegli atvelciet virzuli atpakaļ, lai pārbaudītu, vai šļircē neparādās asinis. Ja redzat šļircē asinis, izvelciet adatu un ieduriet vēlreiz citā vietā. Lēnām nospiediet virzuli, līdz viss šļirces saturs ir iztukšots.
  11. Pēc šķīduma injekcijas izvelciet adatu no ādas.
  12. Pārliedzieties, ka adatas aizsargapvalks nosedz adatu atbilstoši zemāk esošajai aktīvā vai neaktīvā adatas aizsargapvalka instrukcijai.
  13. Ievietojiet šļirci asiem priekšmetiem paredzētā atkritumu tvertnē. Nemēģiniet uzlikt uzgali.
- Uzglabājiet izlietotās šļirces bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
  - NEKAD nelieciet izlietotās šļirces savā parastajā māsasaimniecības atkritumu tvertnē.

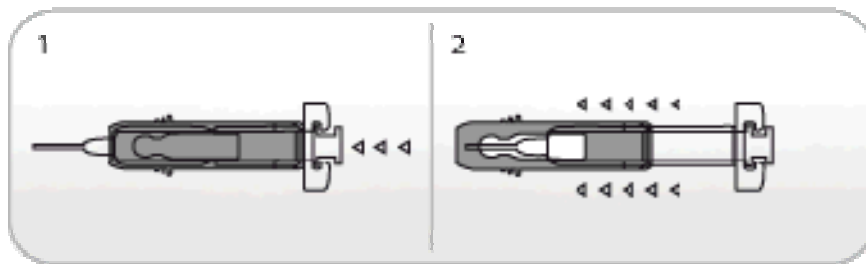
### Atcerieties

Vairums cilvēku var iemācīties veikt subkutānās injekcijas patstāvīgi, bet ja Jums ir lielas grūtības, lūdzu, nebaidieties jautāt palīdzību un padomu ārstam vai māsiņai.

### ***Aktīvā īpaši drošā adatas aizsargapvalka lietošana Nivestim 12 MV/ 0,2 ml šķīdumam injekcijām/ infūzijām***

Lai neļautu sadurties ar adatu, pilnšļircei ir īpaši drošais adatas aizsargapvalks. Kad rīkojieties ar pilnšļirci, turiet rokas aiz adatas.

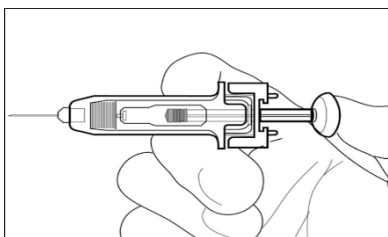
1. Veiciet injekciju tā, kā tas iepriekš apakstīts.
2. Kad esat injekciju pabeidzis, pārvirziet adatas aizsargapvalku uz priekšu, līdz tas pilnībā nosedz adatu (vāciņš noklikšķs savā vietā).



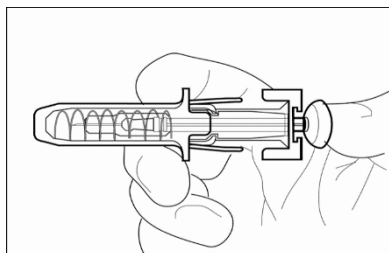
### ***Neaktīvā īpaši drošā adatas aizsargapvalka lietošana Nivestim 30 MV/ 0,5 ml šķīdumam injekcijām/ infūzijām un 48 MV/ 0,5 ml šķīdumam injekcijām/ infūzijām***

Lai neļautu sadurties ar adatu, pilnšļircei ir īpaši drošais adatas aizsargapvalks. Kad rīkojieties ar pilnšļirci, turiet rokas aiz adatas.

1. Veiciet injekciju tā, kā tas iepriekš apakstīts.
2. Turot starp pirkstiem, spiediet virzuli, kamēr visa deva pilnībā ir ievadīta. Neaktīvais adatas aizsargapvalks neaktivējas, kamēr pilnīgi visa deva nav ievadīta.



3. Izvelciet adatu no ādas, tad atlaidiet virzuli un ļaujiet šļircei pavirzīties uz priekšu, līdz visa adata ir pilnībā nosepta un nobloķēta savā vietā.



---

### **Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:**

Nivestim nesatur nekādus konservantus. Ņemot vērā mikrobiālā piesārņojuma risku, Nivestim šļirces ir tikai vienreizējai lietošanai.

Nejausa preparāta sasaldēšana līdz 24 stundu ilgā laika posmā neietekmē Nivestim stabilitāti. Sasalušas pilnšļirces var atkausēt un tad atdesēt turpmākai lietošanai. Ja sasalšanas temperatūras iedarbība ir bijusi ilgāka nekā 24 stundas vai arī pilnšļirces sasalušas vairāk kā vienu reizi, tad Nivestim nevajadzētu lietot.

Nivestim nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm, izņemot tās, kas minētas iepriekš. Atšķaidīts filgrastīms var tik adsorbēts uz stikla un plastmasas, izņemot pēc atšķaidīšanas kā minēts zemāk.

Ja nepieciešams, Nivestim var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Jebkurā gadījumā nav ieteicama atšķaidīšana līdz gala koncentrācijai mazākai nekā 0,2 MV (2 µg) mililitrā. Pirms lietošanas šķidrums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot tikai dzidru šķidrumu bez redzamām daļiņām. Pacientiem, kas saņem vairāk nekā līdz 1,5 MV (15 µg) mililitrā atšķaidītu filgrastīmu, jāpievieno cilvēka seruma albumīns (CSA) līdz gala koncentrācijai 2 mg/ml.

Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml, filgrastīma kopējās devas mazākas par 30 MV (300 µg) vajadzētu ievadīt ar pievienotu 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) cilvēka albumīna šķīdumu. Pēc atšķaidīšanas ar 5% glikozes šķīdumu Nivestim ir savienojams ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, t.sk. PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna ko-polimēru) un polipropilēnu.

Pēc atšķaidīšanas: Atšķaidītam infūziju šķīdumam lietošanai gatavā veidā pierādīta 24 stundu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 2 - 8 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti glabāšanas laikam nevajadzētu būt ilgākam kā 24 stundas 2–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.