

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji (wstrzyknięcie lub infuzja).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Dawkowanie

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 230 µg/m² pc./dobę (4,0 do 8,4 µg/kg mc./dobę) podawaną podskórnie.

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

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

Sposób podawania

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy (patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylne może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku kostnego

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej oraz co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

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

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

ANC = całkowita liczba neutrofilów

Sposób podawania

Filgrastym może być podawany w trwającej 30 minut infuzji dożylniej lub w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

Mobilizacja PBPCs u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed autogenicznym przeszczepem PBPC

Dawkowanie

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

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

U pacjentów, którzy nie otrzymywali w przeszłości intensywnej chemioterapii, często wystarcza jednorazowa leukaferaza. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowej leukaferazy.

Sposób podawania

Podawanie filgrastymu w monoterapii w celu mobilizacji PBPC:

Filgrastym można podawać w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej lub w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Przed podaniem w postaci infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

Podawanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej:

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC

Dawkowanie

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, filgrastym należy podawać w dawce 1 mln j. (10 µg)/kg mc./dobę przez 4 do 5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować do dnia 6., jeśli jest to konieczne, tak, by możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy.

Sposób podawania

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Dawkowanie

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

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

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

Sposób podawania

Wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna neutropenia: filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Dawkowanie

Odwrócenie neutropenii:

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

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

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów:

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku umożliwiającą utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j. (300 µg)/dobę. Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości $2,0 \times 10^9/l$.

W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j. (300 µg)/dobę przez 1 do 7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej $2,0 \times 10^9/l$, a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC $>2,0 \times 10^9/l$ może być konieczne długotrwałe podawanie produktu.

Sposób podawania

Odwrócenie neutropenii lub utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów: filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

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

Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla wszystkich wskazań

Nadwrażliwość

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

Działania niepożądane w obrębie płuc

Po podaniu G-CSF zgłaszano działania niepożądane w obrębie płuc, zwłaszcza śródmiąższową chorobę płuc. Zwiększone ryzyko może wystąpić u pacjentów z ostatnio zaobserwowanymi naciekami w płucach lub zapaleniem płuc. Wystąpienie objawów płucnych, takich jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi, świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Kłębuszkowe zapalenie nerek

U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym zgłaszano występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek. Na ogół objawy kłębuszkowego zapalenia nerek ustępowały po zmniejszeniu dawki filgrastymu i pegfilgrastymu lub zaprzestaniu ich podawania. Zaleca się regularne przeprowadzanie badania ogólnego moczu.

Zespół przeziakania włosniczek

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

Powiększenie i pęknięcie śledziony

Po zastosowaniu filgrastymu zarówno u pacjentów, jak i u zdrowych ochotników obserwowano na ogół przebiegające bezobjawowo przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne. Dlatego należy uważnie monitorować wielkość śledziony (np. w badaniu fizykalnym, ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u zdrowych ochotników i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części barku. Zmniejszenie dawki filgrastymu powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony u pacjentów z przewlekłą neutropenią, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii.

Wzrost komórek nowotworowych

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działanie można zaobserwować *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Zespół mielodysplastyczny lub przewlekła białaczka szpikowa

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone. Nie zaleca się stosowania filgrastymu w tych chorobach. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ostra białaczka szpikowa

Ze względu na ograniczone dane, dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML), podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność podawania filgrastymu *de novo* u pacjentów w wieku <55 lat z ostrą białaczką szpikową i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17) i inv(16)] nie zostały ustalone.

Małopłytkowość

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano przypadki małopłytkowości. W związku z tym u pacjentów należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi, szczególnie podczas pierwszych kilku tygodni leczenia filgrastymem. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki filgrastymu u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, u których rozwinęła się małopłytkowość (liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$).

Leukocytoza

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

Immunogenność

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

Zapalenie aorty

Zapalenie aorty zgłaszano po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Zaobserwowane objawy obejmują gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek). W większości przypadków zapalenie aorty zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej i zwykle ustępowało ono po odstawieniu G-CSF (patrz punkt 4.8).

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z chorobami współistniejącymi

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

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni zachować ostrożność, przepisując filgrastym pacjentom z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Osteoporoza

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

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworem złośliwym

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

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapeutyku

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

Wpływ chemioterapii na erytrocyty i trombocyty

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

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

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa u pacjentów z rakiem piersi i płuc

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu rozwój zespołu mielodysplastycznego (MDS, ang. myelodysplastic syndrome) i ostrej białaczki szpikowej (AML) był związany ze stosowaniem pegfilgrastymu, alternatywnego leku G-CSF, w skojarzeniu z chemioterapią i (lub) radioterapią u pacjentów z rakiem piersi i płuc. Nie zaobserwowano podobnego związku między filgrastymem a MDS/AML. Niemniej jednak pacjenci z rakiem piersi i pacjenci z rakiem płuc powinni być monitorowani w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych MDS/AML.

Inne szczególne środki ostrożności

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

U pacjentów poddawanych chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek, a następnie przeszczepowi, zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *graft versus host disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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

Szczególne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja

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

Wcześniejsze stosowanie leków cytotoksycznych

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

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

Ocena uzysku komórek progenitorowych

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

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

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

Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji PBPC

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

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

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

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

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

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

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

Szczególne środki ostrożności u biorców allogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy allogenicznym przeszczepem PBPC, a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego – ryzykiem ostrej i przewlekłej GvHD.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z SCN

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których występuje białaczka lub oznaki rozwoju zmian białaczkowych.

Morfologia krwi

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

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

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

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

Inne szczególne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Często zgłaszanym działaniem niepożądanym był krwimocz. U niewielkiej liczby pacjentów występował białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

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

Szczególne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

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

Ryzyko związane ze zwiększaniem dawek leków mielosupresyjnych

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

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

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

Wszyscy pacjenci

Nivestim zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (poniżej 2. roku życia) mogą jeszcze nie mieć zdiagnozowanej dziedzicznej nietolerancji fruktozy. Produkty lecznicze (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i powinny być przeciwwskazane w tej populacji, chyba że istnieje istotna potrzeba kliniczna i brak jest dostępnej alternatywy leczenia.

Przed podaniem tego produktu leczniczego u każdego pacjenta należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący objawów dziedzicznej nietolerancji fruktozy.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce 0,6 mg/ml lub 0,96 mg/ml, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie filgrastymu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nivestim może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu filgrastymu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najcięższych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia filgrastymem, należą: reakcja anafilaktyczna, ciężkie działania niepożądane w obrębie płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i ARDS), zespół przeziakania włośniczek, ciężka splenomegalia / pęknięcie śledziony, przekształcenie w zespół mielodysplastyczny lub białaczkę u pacjentów z SCN, choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) u pacjentów poddanych allogenicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego lub transplantacji komórek progenitorowych krwi obwodowej i przełom sierpowatokrwinkowy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: gorączka, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym ból kości, ból kręgosłupa, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi), niedokrwistość, wymioty i nudności. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym bóle mięśniowo-szkieletowe o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym występowały u 10% pacjentów, a o nasileniu ciężkim – u 3% pacjentów.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane w poniższej tabeli opisują działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i spontanicznie. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo częste (≥ 1/10)	Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt częste (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadkie (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Posocznica Zapalenie oskrzeli Zakażenia górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Niedokrwistość ^c	Powiększenie śledziony ^a Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^c	Leukocytoza ^a	Pęknięcie śledziony ^a Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem Hematopoeza pozaszpikowa
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Nadwrażliwość na lek ^a Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi ^b	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia ^c Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Dna rzekoma ^a (Chondrokalcynoza pirofosforanowa) Zaburzenia objętości płynów w organizmie
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^a	Zawroty głowy Hipoestezja Parestezje		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo częste (≥ 1/10)	Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt częste (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadkie (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Choroba zarostowa żył ^d	Zespół przeziębienia włośniczek ^a Zapalenie aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwiotłucie Duszność Kaszel ^a Ból w części ustnej gardła ^{a, c} Krwawienie z nosa	Zespół ostrej niewydolności oddechowej ^a Niewydolność oddechowa ^a Obrzęk płuc ^a Krwotok płucny Śródmiąższowa choroba płuc ^a Nacieki płucne ^a Niedotlenienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^{a, c} Wymioty ^{a, c} Nudności ^a	Ból w jamie ustnej Zaparcia ^c		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hepatomegalia Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^a	Wysypka ^a Rumień	Wysypka grudkowo-plamista	Zapalenie naczyń skóry ^a Zespół Sweeta (ostra gorączkowa dermatoma neutrofilowa)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ^c	Skurcze mięśni	Osteoporoza	Zmniejszenie gęstości kości Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria Hematuria	Białkomocz	Kłębuszkowe zapalenie nerek Nieprawidłowości w wynikach badań moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^a Zapalenie błon śluzowych ^a Gorączka	Ból w klatce piersiowej ^a Ból ^a Astenia ^a Złe samopoczucie ^c Obrzęki obwodowe ^c	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo częste (≥ 1/10)	Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt częste (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadkie (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja poprzetoczeniowa ^e		

^a Patrz punkt c (Opis wybranych działań niepożądanych).

^b U pacjentów po allogeniczej transplantacji szpiku kostnego zgłaszano przypadki GvHD i zgonów (patrz punkt c).

^c Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi.

^d Przypadki zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC.

^e Działania niepożądane o większej częstości występowania u pacjentów leczonych filgrastymem w porównaniu do częstości występowania u pacjentów otrzymujących placebo i związane z następstwami choroby nowotworowej lub chemioterapii cytotoksycznej.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu *iv*. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną.

Działania niepożądane w obrębie płuc

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Powiększenie śledziony i pęknięcie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zespół przeziakania włóścików

Po zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano przypadki zespołu przeziakania włóścików. Występował on na ogół u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, z posocznicą, u pacjentów otrzymujących wielolekową chemioterapię lub poddawanych aferezie (patrz punkt 4.4).

Zapalenie naczyń krwionośnych skóry

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym jest nieznany. Podczas długotrwałego stosowania przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry zgłoszono u 2% pacjentów z SCN.

Leukocytoza

U 41% zdrowych dawców zgłoszono przypadki leukocytozy ($WBC > 50 \times 10^9/l$), natomiast u 35% dawców – przemijającą trombocytopenię (płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferozy (patrz punkt 4.4).

Zespół Sweeta

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłoszono przypadki zespołu Sweeta (ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej).

Dna rzekoma (chondrokalcynoza pirofosforanowa)

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki dny rzekomej (chondrokalcynozy pirofosforanowej).

GvHD

U pacjentów otrzymujących G-CSF po allogicznym przeszczepieniu szpiku kostnego zgłaszano przypadki choroby GvHD oraz zgonów pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.1).

d. Dzieci i młodzież

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

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

e. Inne szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież z SCN

Zgłaszano przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią, leczonych przewlekłe filgrastymem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono jakie działanie występuje po przedawkowaniu filgrastymu.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, czynniki stymulujące tworzenie kolonii, kod ATC: L03AA02

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

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

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

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

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

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

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM Po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego					
Publikacja	Czas trwania badania	N	Ostra GvHD stopnia II-IV	Przewlekła GvHD	TRM
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2004)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)
^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF.					
^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie.					

Stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem komórek PBPC

U większości zdrowych dawców dawka 10 µg/kg mc./dobę podawana podskórnie przez 4 do 5 kolejnych dni umożliwia pobranie $\geq 4 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc. biorcy po dwóch leukaferozach.

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Nie obserwowano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy rozcieńczać produktu Nivestim roztworami chlorku sodu.

Rozcieńczony filgrastym może się adsorbować na szkle i materiałach z plastiku, chyba że jest rozcieńczony 5% roztworem glukozy (patrz punkt 6.6).

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

6.3 Okres ważności

Ampułkostrzykawka

30 miesięcy.

Po rozcieńczeniu

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

W czasie okresu ważności, w celu zastosowania ambulatoryjnego produkt można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 15 dni. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

Ampułkostrzykawka (ze szkła typu I), z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę, zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Każda ampułkostrzykawka jest wyposażona w igłę z osłoną zawierającą epoksydowany kauczuk naturalny, będący pochodną lateksu (kautczuku naturalnego), który może wejść w kontakt z igłą.

Wielkość opakowania: 1, 5, 8 lub 10 ampułkostrzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

W razie konieczności Nivestim można rozcieńczać w 5% roztworze glukozy.

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

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

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

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

Nivestim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, strzykawki z produktem Nivestim przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

Po rozcieńczeniu w roztworze glukozy o stężeniu 5% filgrastym wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami z plastiku, w tym z PCW, poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

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

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek, polisorbat 80, sorbitol (E420) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

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

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Nivestim 12 mln j./0,2 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

0,2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek, polisorbat 80, sorbitol (E420) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

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

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Nivestim 30 mln j./0,5 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek, polisorbat 80, sorbitol (E420) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

1 ampułkostrzykawka zawierająca 0,5 ml

5 ampułkostrzykawk zawierających 0,5 ml

8 ampułkostrzykawk zawierających 0,5 ml

10 ampułkostrzykawk zawierających 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Podanie dożylnie lub podskórne .

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po rozcięciu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Nivestim 48 mln j./0,5 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Lek Nivestim jest czynnikiem wzrostu krwinek białych (czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów) i należy do grupy leków zwanych cytokinami. Czynniki wzrostu są to białka wytwarzane naturalnie w organizmie, ale mogą być również produkowane metodami biotechnologicznymi i wykorzystywane jako leki. Działanie leku Nivestim polega na pobudzaniu szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby krwinek białych.

Zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia) może nastąpić z kilku powodów. Neutropenia osłabia zdolność organizmu do zwalczania zakażeń. Lek Nivestim pobudza szpik kostny do szybszego wytwarzania nowych krwinek białych.

Lek Nivestim można stosować:

- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po chemioterapii, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po przeszczepie szpiku kostnego, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- przed chemioterapią wysokodawkową w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby komórek macierzystych, które można pobrać do przeszczepienia po zakończeniu leczenia. Komórki macierzyste można pobrać od samego pacjenta lub od dawcy. Przeszczepione do szpiku kostnego komórki macierzyste będą wytwarzały komórki krwi;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej neutropenii, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV w celu ograniczenia ryzyka rozwoju innych zakażeń.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nivestim

Kiedy nie stosować leku Nivestim

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi, **jeśli u pacjenta występuje:**

- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, ponieważ lek Nivestim może powodować przełom sierpowatokrwinkowy;
- osteoporoza (choroba kości).

Podczas leczenia lekiem Nivestim należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli:

- u pacjenta wystąpią nagłe objawy alergiczne, takie jak wysypka, świąd lub pokrzywka na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (nadwrażliwość);
- u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy lub kostek, krew w moczu lub brązowe zabarwienie moczu bądź pacjent zauważy, że oddaje mniejszą ilość moczu niż zwykle (kłębuszkowe zapalenie nerek);
- u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból w lewej okolicy podżebrowej lub ból w górnej części lewego barku (mogą to być objawy powiększenia śledziony (splenomegalii) lub potencjalnego pęknięcia śledziony);
- pacjent zauważy występowanie nietypowych krwawień lub siniaków (mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi, tj. małopłytkowości, z ograniczoną zdolnością krzepnięcia krwi).

U pacjentów z nowotworem i u zdrowych dawców rzadko obserwowano zapalenie aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu). Objawy mogą obejmować gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy należy poinformować o tym lekarza.

Utrata odpowiedzi na filgrastym

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

Lekarz może zalecić ściśle monitorowanie pacjenta, patrz punkt 4 ulotki dla pacjenta.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią może istnieć ryzyko rozwoju raka krwi (białaczki lub zespołu mielodysplastycznego, MDS). Należy omówić z lekarzem ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej krwi i rodzaje badań, które należy wykonać. Jeśli u pacjenta pojawi się choroba nowotworowa krwi lub istnieje takie prawdopodobieństwo, nie należy stosować leku Nivestim, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza.

Dawcami komórek macierzystych mogą być wyłącznie osoby w wieku od 16 do 60 lat.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania innych leków, które pobudzają wytwarzanie białych krwinek.

Lek Nivestim jest jednym z grupy leków, które pobudzają wytwarzanie białych krwinek. Fachowy

personel medyczny powinien zawsze zapisywać dokładną nazwę stosowanego leku.

Lek Nivestim a inne leki

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

Ciąża i karmienie piersią

Nie badano działania leku Nivestim u kobiet ciężarnych ani karmących piersią.

Nie zaleca się stosowania leku Nivestim podczas ciąży.

Ważne jest, aby poinformować lekarza:

- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią;
- przypuszcza, że może być w ciąży; lub
- planuje zajść w ciążę.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Nivestim, powinna poinformować o tym lekarza.

Podczas stosowania leku Nivestim należy przerwać karmienie piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Nivestim może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lek ten może powodować zawroty głowy. Zaleca się, aby pacjent zaobserwował, jakie jest jego samopoczucie po przyjęciu leku Nivestim, zanim podejmie się prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

Nivestim zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce 0,6 mg/ml lub 0,96 mg/ml, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

Nivestim zawiera sorbitol

Każdy ml tego leku zawiera 50 mg sorbitolu.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli u pacjenta (lub jego dziecka) stwierdzono dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadkie zaburzenie genetyczne, nie może on (lub jego dziecko) przyjmować tego leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie jest ona rozkładana w organizmie, co może powodować ciężkie działania niepożądane.

Jeśli pacjent (lub jego dziecko) cierpi na dziedziczną nietolerancję fruktozy lub dziecko pacjenta nie może spożywać słodkich pokarmów lub napojów, gdyż wiąże się to z nudnościami, wymiotami lub działaniami niepożądanymi, takimi jak wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed przyjęciem tego leku.

3. Jak stosować lek Nivestim

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

W jaki sposób podaje się lek Nivestim i jaka jest dawka leku

Lek Nivestim podaje się zwykle raz na dobę we wstrzyknięciu do tkanki znajdującej się tuż pod skórą (czyli we wstrzyknięciu podskórnym). Lek ten można także podawać raz na dobę w powolnym wstrzyknięciu do żyły (czyli w infuzji dożylniej). Zazwyczaj stosowana dawka zależy od choroby i masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Nivestim należy stosować.

Pacjenci poddawani przeszczepowi szpiku kostnego po chemioterapii:

Pacjent zazwyczaj otrzymuje pierwszą dawkę leku Nivestim co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po przeszczepie szpiku kostnego.

Pacjent lub osoby opiekujące się pacjentem mogą nauczyć się podawania zastrzyków podskórnym, co pozwoli na kontynuowanie leczenia w domu. Nie należy jednak dokonywać samodzielnych prób wstrzykiwania tego leku, jeśli pacjent nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez fachowy personel medyczny.

Jak długo należy stosować lek Nivestim

Lek Nivestim należy stosować do czasu unormowania liczby krwinek białych. Liczba krwinek białych będzie kontrolowana podczas regularnych badań krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Nivestim.

Stosowanie u dzieci

Lek Nivestim stosowany jest w leczeniu dzieci, które poddawane są chemioterapii lub u których liczba krwinek białych jest bardzo mała (neutropenia). Dawkowanie u dzieci poddawanych chemioterapii jest takie samo jak u dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nivestim

Nie wolno zwiększać zalecanej dawki leku. W razie podejrzenia, że wstrzyknięto większą dawkę leku Nivestim niż to konieczne, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Nivestim

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia lub wstrzyknięcia zbyt małej dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia:

- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, nagłe obniżenie ciśnienia krwi, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) i duszność;
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS).
- jeśli u pacjenta wystąpi uszkodzenie nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek). U pacjentów otrzymujących filgrastym obserwowano uszkodzenia nerek. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk

- twarży lub kostek, krew w moczu lub brązowe zabarwienie moczu bądź pacjent zauważy, że oddaje mniej moczu niż zwykle, powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane lub ich połączenie:
 - o obrzęk lub opuchnięcie, które mogą być związane z rzadszym oddawaniem moczu, trudność w oddychaniu, obrzęk brzucha lub uczucie pełności i ogólne uczucie zmęczenia. Na ogół objawy te rozwijają się w szybkim tempie.
 Mogą to być objawy choroby zwanej zespołem przesiąkania włósniczek, która powoduje przesiąkanie krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu pacjenta i wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej.
 - jeśli u pacjenta wystąpi połączenie którychkolwiek z poniższych objawów:
 - o gorączka lub dreszcze, lub uczucie zimna, szybki puls, uczucie splątania lub dezorientacja, duszność, silny ból lub dyskomfort oraz lepka lub wilgotna skóra.
 Mogą to być objawy tak zwanej „posocznicy” (inaczej „zatrucia krwi”), poważnego zakażenia, które prowadzi do stanu zapalnego całego ciała, mogącego zagrażać życiu i wymagającego pilnej interwencji medycznej.
 - jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewym nadbrzuszu, w lewej okolicy podżebrowej lub w górnej części lewego barku, ponieważ może on być związany z problemami ze śledzioną (powiększeniem śledziony, tj. splenomegalią lub pęknięciem śledziony);
 - jeśli pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i w jego moczu obecna jest krew (krwiomocz). Jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta zostanie stwierdzone białko (białkomocz), lekarz może zlecić wykonywanie regularnych badań moczu.

Częstym działaniem niepożądanym filgrastymu jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można łagodzić, przyjmując zwykle stosowane leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD). Jest to reakcja komórek dawcy przeciwko tkankom biorcy przeszczepu. Do objawów zalicza się: wysypkę na wewnętrznych częściach dłoni lub podeszwach stóp oraz owrzodzenie i rany w obrębie jamy ustnej, jelit, wątroby, skóry lub oczu, płuc, pochwy i stawów.

U zdrowych dawców komórek macierzystych może występować wzrost liczby krwinek białych (leukocytoza) i spadek liczby płytek krwi. Powoduje to zmniejszoną zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Parametry te będą kontrolowane przez lekarza.

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

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co wpływa na zmniejszenie zdolności krzepnięcia krwi (małopłytkowość)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- ból głowy
- biegunka
- wymioty
- nudności
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie śluzówki)
- gorączka

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

- zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli)
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zakażenie dróg moczowych
- zmniejszony apetyt
- trudności z zasypianiem (bezsenność)
- zawroty głowy

- zmniejszone uczucie wrażliwości na dotyk, szczególnie na skórze (niedoczulica)
- mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp (parestezje)
- obniżone ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- podwyższone ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- kaszel
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- ból w jamie ustnej i gardle (ból ustno-gardłowy)
- krwawienia z nosa
- zaparcie
- ból w obrębie jamy ustnej
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- skurcze mięśni
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- dolegliwości bólowe
- ogólne osłabienie (astenia)
- ogólne złe samopoczucie
- obrzęk dłoni i stóp (obrzęki obwodowe)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi
- zmiany w wynikach badań biochemicznych krwi
- reakcja poprzetoczeniowa

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

- zwiększenie liczby krwinek białych (leukocytoza)
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, który może powodować dnę moczanową (hiperurykemia)
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył)
- zaburzenia czynności płuc powodujące brak tchu (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- zaburzenia wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- wypukła wysypka skórna (wysypka grudkowo-plamista)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia

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

- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem)
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- ból i obrzęk stawów podobny do dny moczanowej (rzekoma dna moczanowa)
- zmiana sposobu regulacji gospodarki organizmu płynami, mogącą spowodować obrzęki (zaburzenia objętości płynów w organizmie)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- wypukłe, bolesne zmiany koloru śliwkowego na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, którym towarzyszy gorączka (zespół Sweeta)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów

- nieprawidłowości w parametrach moczu
- zmniejszenie gęstości kości
- zapalenie aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu), patrz punkt 2
- tworzenie się komórek krwi poza szpikiem kostnym (hematopoeza pozaszpikowa)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nivestim

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

Strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo do 15 dni.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie roztworu lub stałe cząstki.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nivestim

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

Jak wygląda lek Nivestim i co zawiera opakowanie

Nivestim jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań lub infuzji, znajdującym się w szklanej ampułkostrzykawce z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę. Osłona igły zawiera epoksydowany kauczuk naturalny, będący pochodną lateksu (kauczuku naturalnego), który może wejść w kontakt z igłą.

Każde opakowanie zawiera 1, 5, 8 lub 10 ampułkostrzykawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

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

Informacje o samodzielnym podawaniu leku przez pacjenta

Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wstrzykiwania leku Nivestim. Ważne jest, by pacjent nie próbował wykonać wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. Ważne jest także, by po wykonaniu wstrzyknięcia strzykawkę umieścić w pojemniku na ostre odpady medyczne (odpornym na przebicie). W razie jakichkolwiek wątpliwości, dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań, należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

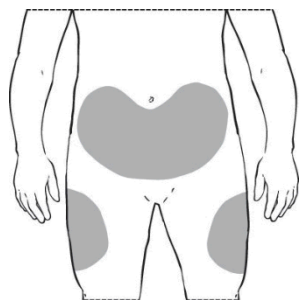
W jaki sposób samodzielnie podawać lek Nivestim

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

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

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

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



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

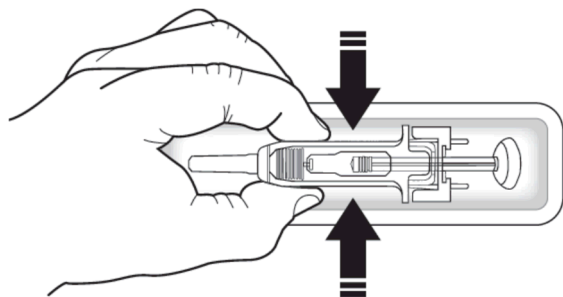
Sprzęt potrzebny do podawania leku

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku, potrzebne będą:

- nowa ampułkostrzykawka z lekiem Nivestim,
- pojemnik na ostre odpady medyczne (odporny na przebicie) do usuwania zużytych strzykawek,
- antyseptyczny wacik (jeśli tak zalecił lekarz lub pielęgniarka).

Jak samodzielnie wykonać wstrzyknięcie podskórne leku Nivestim

1. Należy starać się, by samodzielne wstrzyknięcie było wykonywane w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia.
2. Wyjąć z lodówki tekturowe pudełko zawierające ampułkostrzykawkę z lekiem Nivestim.
3. Wyjąć z tekturowego pudełka tackę blistrową zawierającą ampułkostrzykawkę. Jeśli w pudełku znajdują się tacki blistrowe z więcej niż jedną ampułkostrzykawką, oderwać tackę blistrową zawierającą jedną ampułkostrzykawkę wzdłuż perforowanej części, a pozostałe tacki blistrowe z ampułkostrzykawkami włożyć do pudełka. Pudełko umieścić z powrotem w lodówce.
4. Otworzyć blister z ampułkostrzykawką, odrywając wieczko z tacki. Wyjąć ampułkostrzykawkę z tacki blistrowej, chwytając za korpus strzykawki.
 - **Nie** chwycić za szarą osłonkę igły ani za tłok.



Sprawdzić strzykawkę, aby upewnić się, że osłona zabezpieczająca igłę zakrywa cylinder ampułkostrzykawki. **Nie** nasuwać osłony zabezpieczającej igłę na osłonkę igły przed wstrzyknięciem. Może to spowodować aktywację lub zablokowanie osłony zabezpieczającej igłę. Jeśli osłona zabezpieczająca zakrywa igłę, oznacza to, że została ona aktywowana.

Sprawdzić, czy roztwór jest klarowny, bezbarwny i praktycznie pozbawiony widocznych cząstek.

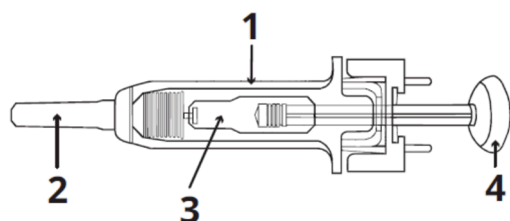
Nie sprawdzać produktu przez plastikową osłonę zabezpieczającą.

Sprawdzić datę na etykiecie, aby upewnić się, że nie upłynął termin ważności leku.

Dopilnować, by pojemnik na ostre odpady medyczne (odporny na przebicie) znajdował się w pobliżu.

Odczekać, aż ampułkostrzykawka osiągnie temperaturę pokojową (ok. 25°C). Zajmie to 15–30 minut.

- **Nie** zdejmować osłonki igły, czekając, aż ampułkostrzykawka osiągnie temperaturę pokojową.
- **Nie** wstrząsać strzykawką.



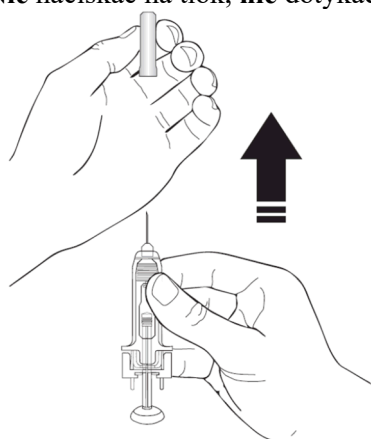
- | | |
|---|-----------------------------|
| 1 | Osłona zabezpieczająca igłę |
| 2 | Osłonka igły |
| 3 | Lek |
| 4 | Tłok |

• **Nie stosować strzykawki z lekiem Nivestim, jeżeli:**

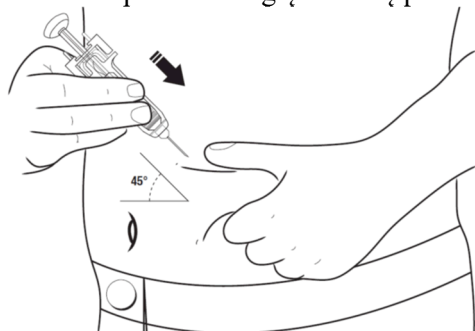
- Tekstowe pudełko jest otwarte lub uszkodzone.
- Brakuje osłony zabezpieczającej igłę, jest ona oderwana lub została aktywowana.
- Lek jest mętny lub zabarwiony albo w płynie znajdują się pływające cząsteczki.
- Jakiegokolwiek część ampułkostrzykawki wygląda na pękniętą lub złamaną albo ze strzykawki wyciekła część płynu.
- Ampułkostrzykawka została upuszczona. Ampułkostrzykawka może być pęknięta, nawet jeśli nie widać pęknięcia.
- Brakuje osłonki igły lub nie została ona dobrze zamocowana.
- Upłynął termin ważności wydrukowany na etykiecie.

We wszystkich powyższych przypadkach należy wyrzucić ampułkostrzykawkę i użyć nowej.

5. Znaleźć wygodne, dobrze oświetlone miejsce robocze do wykonania wstrzyknięcia i upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku, przepisana przez lekarza.
6. Starannie umyć ręce mydłem i wodą.
7. Trzymać ampułkostrzykawkę za korpus osłony zabezpieczającej igłę tak, aby osłona igły była skierowana do góry.
 - **Nie** chwytać za główkę tłoka, trzon tłoka ani osłonkę igły.
 - W żadnym momencie **nie** odciągać tłoka.
 - **Nie** zdejmować osłonki igły z ampułkostrzykawki, dopóki pacjent nie będzie gotowy do wstrzyknięcia leku.
8. Zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, trzymając za cylinder i ściągając ją równolegle do igły, z dala od ciała, bez obracania. Wyrzucić osłonkę igły. **Nie** zakładać ponownie osłonki na igłę. **Nie** naciskać na tłok, **nie** dotykać igły ani **nie** wstrząsać strzykawką.



9. Strzykawka jest gotowa do użycia. W strzykawce mogą być widoczne drobne pęcherzyki powietrza. Usunięcie tych pęcherzyków przed wstrzyknięciem nie jest konieczne. Wstrzyknięcie roztworu zawierającego pęcherzyki jest nieszkodliwe.
10. Zdecydować, gdzie wstrzyknąć lek Nivestim – wybrać miejsce wstrzyknięcia na przedniej części brzucha lub ud. Miejsce wstrzyknięcia leku należy za każdym razem zmieniać. **Nie** wybierać miejsca wrażliwego, zaczerwienionego, z siniakami lub bliznami. Zdezynfekować skórę wacikiem antyseptycznym.
11. Uchwycić duży fałd skóry, unikając dotykania odkażonego miejsca.
12. Drugą ręką trzymać ampułkostrzykawkę tak, jak się trzyma ołówek. Szybkim, zdecydowanym ruchem wprowadzić igłę w skórę pod kątem około 45°, jak pokazano na rysunku.



13. Delikatnie pociągnąć za tłok, aby sprawdzić, czy w strzykawce nie pojawia się krew. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu. Tłok strzykawki należy popchnąć wolno do dołu, aż do całkowitego opróżnienia strzykawki z zawartości.
 14. Po wstrzyknięciu roztworu wyjąć igłę ze skóry.
 15. Upewnić się, że osłona zabezpieczająca igłę w całości ją zakryła, tak jak zostało to opisane w znajdującej się poniżej instrukcji aktywnej i pasywnej osłony igły.
 16. **Nie** próbować ponownie zakładać osłonki igły. Zużyte strzykawki włożyć do pojemnika na ostre odpady medyczne (odpornego na przebicie).
- Zużyte strzykawki należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
 - **Nigdy** nie wrzucać zużytych strzykawek do domowego pojemnika na odpadki.

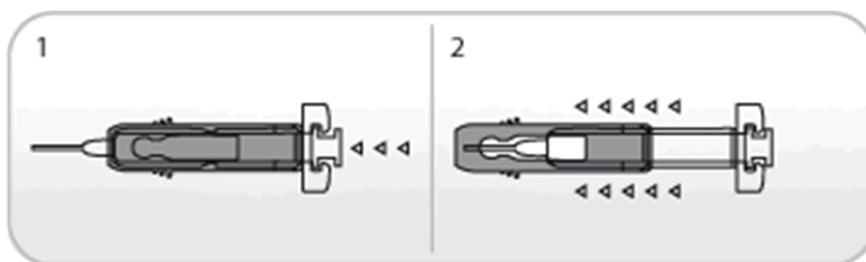
Uwaga

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

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

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

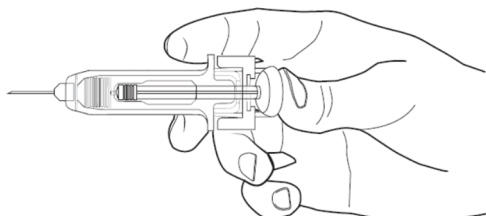
1. Wykonać wstrzyknięcie według instrukcji podanej powyżej.
2. Po wykonaniu wstrzyknięcia przesunąć do przodu osłonę zabezpieczającą igłę, tak, aby zakryła ona całą igłę (osłona zatrzaśnie się na właściwym miejscu).



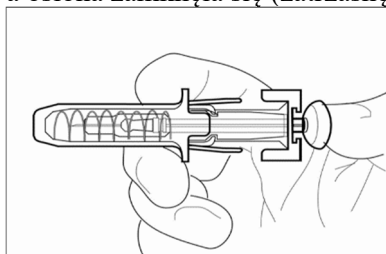
Stosowanie pasywnej osłony zabezpieczającej igłę Passive UltraSafe Needle Guard dla produktu Nivestim 30 mln j/ 0,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji i Nivestim 48 mln j/ 0,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Ampułkostrzykawką jest wyposażona w igłę z pasywną osłoną zabezpieczającą, w celu ochrony przed zakłuciem. Ampułkostrzykawkę należy zawsze trzymać za dalszy od igły koniec.

1. Należy wykonać wstrzyknięcie w sposób opisany powyżej.
2. Zmniejszyć nacisk na tłok, trzymać palce na wieńcu znajdującym się na strzykawce do czasu podania całej dawki. Pasywna osłona igły NIE uaktywni się dopóki CAŁA dawka nie zostanie podana.



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



INFORMACJE PRZEZNACZONE WYŁĄCZNIE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO:

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

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

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

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

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

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