

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nivestim 12 MU/0,2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă
Nivestim 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă
Nivestim 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nivestim 12 MU/0,2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiecare ml soluție injectabilă sau perfuzabilă conține filgrastim* 60 milioane unități [MU] (600 micrograme [μg]).

Fiecare seringă preumplută conține filgrastim 12 milioane unități (MU) (120 micrograme [μg]) în 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiecare ml soluție injectabilă sau perfuzabilă conține filgrastim* 60 milioane unități [MU] (600 micrograme [μg]).

Fiecare seringă preumplută conține filgrastim 30 milioane unități (MU) (300 micrograme [μg]) în 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MU/ 0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiecare ml soluție injectabilă sau perfuzabilă conține filgrastim* 96 milioane unități [MU] (960 micrograme [μg]).

Fiecare seringă preumplută conține filgrastim 48 milioane unități (MU) (480 micrograme [μg]) în 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite [G-CSF], produs prin tehnologie ADN recombinant pe *Escherichia coli* (BL21).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml soluție conține sorbitol 50 mg (E420) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă (injectabil/perfuzabil).

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Filgrastim este indicat pentru reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică stabilită pentru tumori maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice) și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienți cărora li se efectuează terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă osoasă, considerați a avea un risc crescut de neutropenie severă prelungită.

Siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare la adulții și copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Filgrastim este indicat pentru mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP).

La pacienții, copii și adulți, cu neutropenie congenitală severă, ciclică sau idiopatică, care prezintă un număr absolut de neutrofile (NAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ și cu antecedente de infecții severe sau recurente, administrarea îndelungată a filgrastim este indicată pentru a crește numărul de neutrofile și pentru a reduce incidența și durata reacțiilor asociate infecțiilor.

Filgrastim este indicat pentru tratamentul neutropeniei persistente (NAN $\leq 1,0 \times 10^9/l$) la pacienți cu infecție HIV avansată, pentru a reduce riscul infecțiilor bacteriene, atunci când alte opțiuni terapeutice sunt inadecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Filgrastim trebuie administrat numai în colaborare cu un centru oncologic cu experiență în terapia cu G-CSF și în hematologie și care dispune de facilitățile necesare pentru diagnostic.

Procedurile de mobilizare și afereză trebuie efectuate în colaborare cu un centru de hematologie - oncologie, cu suficientă experiență în acest domeniu și în cadrul căruia monitorizarea celulelor progenitoare hematopoietice poate fi efectuată corect.

Chimioterapia citotoxică stabilită

Doze

Doza recomandată de filgrastim este de 0,5 MU/kg/zi (5 $\mu\text{g/kg/zi}$). Prima doză de filgrastim trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. În studiile clinice randomizate s-a administrat o doză subcutanată de 230 $\mu\text{g/m}^2$ și zi (4,0 - 8,4 $\mu\text{g/kg}$ și zi).

Dozajul zilnic de filgrastim trebuie continuat până când s-a depășit numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul de valori normale. În urma chimioterapiei stabilite pentru tumori solide, limfoame și leucemia limfoidă, se așteaptă ca durata tratamentului necesar pentru a îndeplini aceste criterii să fie de până la 14 zile. În urma tratamentului de inducție și consolidare pentru leucemia mieloidă acută, durata tratamentului poate fi substanțial mai lungă (până la 38 zile), în funcție de tipul, doza și schema chimioterapiei citotoxice utilizate.

La pacienții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, o creștere tranzitorie a numărului de neutrofile este observată de obicei la 1 - 2 zile de la inițierea terapiei cu filgrastim. Cu toate acestea, pentru un răspuns terapeutic susținut, terapia cu filgrastim nu trebuie întreruptă înainte ca numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse să fie depășit și numărul de neutrofile să revină în intervalul de valori normale. Nu se recomandă întreruperea prematură a terapiei cu filgrastim înainte de momentul atingerii numărului minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse.

Mod de administrare

Filgrastim poate fi administrat zilnic sub formă de injecție subcutanată sau, alternativ, sub formă de perfuzie intravenoasă diluată cu soluție de glucoză 5%, timp de peste 30 minute (vezi pct. 6.6). Calea de administrare subcutanată este preferată în majoritatea cazurilor. Un studiu în care s-a administrat o doză unică a scos în evidență faptul că dozajul pe cale intravenoasă poate scădea durata efectului. Nu este însă clară relevanța clinică a acestei constatări în cazul administrării unor doze repetate. Alegerea căii de administrare trebuie să depindă de circumstanțele clinice individuale.

Pacienți tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă

Doze

Doza inițială recomandată de filgrastim este de 1,0 MU/kg/zi (10 µg/kg/zi). Prima doză de filgrastim trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică și la cel puțin 24 de ore după transplantul de măduvă osoasă.

Odată ce numărul minim de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, doza zilnică de filgrastim trebuie ajustată treptat în funcție de numărul de neutrofile:

Număr absolut de neutrofile	Ajustarea dozei de Filgrastim
$> 1,0 \times 10^9/l$ pentru 3 zile consecutiv	Reducere la 0,5 MU (5 µg)/kg/zi
În continuare, dacă NAN rămâne $> 1,0 \times 10^9/l$ pentru încă 3 zile consecutiv	Întreruperea tratamentului cu filgrastim
Dacă NAN scade la $< 1,0 \times 10^9/l$ în timpul perioadei de tratament, doza de filgrastim trebuie crescută din nou, conform etapelor descrise mai sus.	

NAN=numărul absolut de neutrofile

Mod de administrare

Filgrastim poate fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 30 minute sau 24 de ore, sau administrat sub formă de perfuzie subcutanată continuă timp de 24 ore. Filgrastim trebuie diluat cu 20 ml soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

Pentru mobilizarea CPSP la pacienții cărora li se efectuează terapie mielosupresivă sau mieloablativă urmată de transplant autolog de CPSP

Doze

În cazul mobilizării CPSP, doza recomandată de filgrastim, când este utilizat în monoterapie, este de 1,0 MU/kg/zi (10 µg/kg/zi), timp de 5 – 7 zile consecutive. Timpul de leucofereză: 1 sau 2 leucofereze în zilele 5 și 6 sunt de obicei suficiente. În alte circumstanțe, poate fi necesară o leucofereză suplimentară. Administrarea filgrastim trebuie menținută până la ultima leucofereză.

Doza recomandată de filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă este de 0,5 MU/kg/zi (5 µg/kg/zi) din prima zi după terminarea chimioterapiei, până când numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul de valori normale. Leucafereza trebuie efectuată în timpul perioadei în care NAN crește de la $< 0,5 \times 10^9/l$ la $> 5,0 \times 10^9/l$. Pentru pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie extensivă, o singură leucofereză este adesea suficientă. În alte circumstanțe, se recomandă leucofereză suplimentară.

Mod de administrare

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP_când este utilizat în monoterapie:

Filgrastim poate fi administrat ca perfuzie subcutanată continuă timp de 24 ore sau prin injectare subcutanată. Pentru perfuzii, filgrastim trebuie diluat cu 20 ml soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă:

Filgrastim trebuie administrat prin injectare subcutanată.

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii sănătoși înainte de transplantul de CPSP alogene

Doze

În cazul mobilizării CPSP la donatorii sănătoși, doza de filgrastim administrată este 1,0 MU (10 µg)/kg/zi, timp de 4-5 zile consecutive. Leucafereza trebuie începută în ziua 5 și continuată până în ziua 6, dacă este necesar, pentru a colecta 4×10^6 celule CD34⁺/kg corp (GC) primitor.

Mod de administrare

Filgrastim trebuie administrat prin injectare subcutanată.

Pacienții cu neutropenie cronică severă (NCS)

Doze

Neutropenie congenitală: Doza inițială recomandată este de 1,2 MU/kg/zi (12 µg/kg/zi), administrată în doză unică sau în doze divizate.

Neutropenie idiopatică sau ciclică: Doza inițială recomandată este de 0,5 MU/kg/zi (5 µg/kg/zi), administrată în doză unică sau în doze divizate.

Ajustările dozei: Filgrastim trebuie administrat zilnic prin injectare subcutanată până când numărul de neutrofile a fost atins și poate fi menținut la mai mult de $1,5 \times 10^9/l$. Când s-a obținut răspunsul, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține această valoare. Administrarea zilnică pe termen lung este necesară pentru a menține un număr adecvat de neutrofile.

După 1 - 2 săptămâni de tratament, doza inițială poate fi dublată sau redusă la jumătate, în funcție de răspunsul pacientului. Ulterior, doza poate fi ajustată individual, la intervale de 1 - 2 săptămâni, pentru a menține numărul mediu de neutrofile între $1,5 \times 10^9/l$ și $10 \times 10^9/l$. O schemă de creștere mai rapidă a dozei poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă infecții severe. În studiile clinice, 97% dintre pacienții care au răspuns la tratament au prezentat un răspuns complet la doze $\leq 2,4$ MU/kg/zi (24 µg/kg/zi). Nu s-a stabilit siguranța pe termen lung a administrării Nivestimului în doze de peste 24 µg/kg/zi la pacienții cu NCS.

Mod de administrare

Neutropenie congenitală, idiopatică sau ciclică: Filgrastim trebuie administrat prin injectare subcutanată.

Pacienții infectați cu HIV

Doze

Pentru remiterea neutropeniei:

Doza inițială recomandată de filgrastim este de 0,1 MU/kg/zi (1 µg/kg/zi), cu creștere treptată până la maximum 0,4 MU/kg/zi (4 µg/kg/zi) până când se atinge un număr normal de neutrofile și care poate fi menținut ($NAN > 2,0 \times 10^9/l$). În studiile clinice, > 90% dintre pacienți au răspuns la aceste doze, determinând remisia neutropeniei într-o perioadă mediană de 2 zile.

La un număr mic de pacienți (< 10%), au fost necesare doze de până la 1,0 MU/kg/zi (10 µg/kg/zi) pentru a obține remisia neutropeniei.

Pentru menținerea numărului normal de neutrofile:

Când s-a obținut remisia neutropeniei, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține un număr normal de neutrofile. Se recomandă ajustarea dozei inițiale prin administrarea la intervale de

două zile a dozei de 30 MU/zi (300 µg/zi). Poate fi necesară ajustarea ulterioară a dozei, în funcție de numărul absolut de neutrofile (NAN) al pacientului, pentru a menține numărul de neutrofile la valori $> 2,0 \times 10^9/l$. În studiile clinice, au fost necesare doze de 30 MU/ zi (300 µg/ zi), timp de 1 - 7 zile per săptămână, pentru a menține NAN $> 2,0 \times 10^9/l$, mediana frecvenței dozei fiind de 3 zile pe săptămână. Administrarea pe termen lung poate fi necesară pentru a menține NAN $> 2,0 \times 10^9/l$.

Mod de administrare

Pentru remiterea neutropeniei sau menținerea numărului normal de neutrofile: filgrastim trebuie administrat prin injectare subcutanată.

Vârstnici

În studiile clinice efectuate cu filgrastim a fost inclus un număr mic de pacienți vârstnici; nu s-au efectuat studii specifice la această grupă de pacienți și, de aceea, nu se pot face recomandări specifice privind dozajul la acești pacienți.

Insuficiență renală sau hepatică

Studiile cu filgrastim efectuate la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică severă au demonstrat că acesta prezintă un profil farmacocinetic și farmacodinamic similar cu cel observat la subiecții sănătoși. Ajustarea dozei nu este necesară în aceste cazuri.

Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de NCS și cancer

În studiile clinice, 65% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament pentru NCS aveau vârsta sub 18 ani. Eficacitatea tratamentului a fost evident demonstrată pentru această grupă de vârstă, care a inclus în special pacienți cu neutropenie congenitală. Nu au existat diferențe în ceea ce privește profilele de siguranță la copiii și adolescenții cărora li s-a administrat tratament pentru NCS.

Datele provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Recomandările privind dozajul la copii și adolescenți sunt similare celor de la adulții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică mielosupresivă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Atenționări și precauții speciale pentru toate indicațiile

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu filgrastim s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, care au apărut în cursul tratamentului inițial sau ulterior. La pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic se întrerupe permanent tratamentul cu filgrastim. Nu se administrează filgrastim la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la filgrastim sau pegfilgrastim.

Reacții adverse pulmonare

După administrarea G-CSF, s-au raportat reacții adverse pulmonare, în special boală pulmonară interstițială. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot fi expuși unui risc mai crescut. Apariția unor semne pulmonare, cum sunt tuse, febră și dispnee, în asociere cu semne radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției pulmonare pot fi semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). În aceste cazuri, tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt și se va administra tratamentul adecvat.

Glomerulonefrita

A fost raportată glomerulonefrita la pacienții cărora li se administrează filgrastim și pegfilgrastim. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au remis după scăderea dozei sau după întreruperea tratamentului cu filgrastim și pegfilgrastim. Se recomandă monitorizarea analizelor de urină.

Sindromul de permeabilitate capilară

După administrarea factorului de stimulare a coloniilor formatore de granulocite, s-a raportat apariția sindromului de permeabilitate capilară care poate pune viața în pericol dacă tratamentul este întârziat, și este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edem și hemoconcentrație. Pacienții care dezvoltă sindromul de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să primească tratament simptomatic standard, care poate include și terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Splenomegalia și ruptura splenică

După administrarea de filgrastim la donatorii sănătoși și la pacienți s-au raportat cazuri în general asimptomatice de splenomegalie și cazuri de ruptură splenică. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale. În consecință, mărimea splinei trebuie monitorizată cu atenție (de exemplu prin examinare clinică, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie luat în considerare în cazul donatorilor și/sau pacienților care prezintă dureri la nivelul etajului abdominal superior stâng sau dureri de acromion. S-a observat că scăderile dozelor de filgrastim încetinesc sau opresc evoluția măririi splinei la pacienți cu neutropenie cronică severă, iar la 3% dintre pacienți a fost necesară o splenectomie.

Creșterea celulelor maligne

Factorul de stimulare a coloniilor formatore de granulocite poate determina creșterea celulelor mieloides *in vitro*, și efecte similare pot fi observate asupra celulelor non-mieloides *in vitro*.

Sindromul mielodisplazic sau leucemia granulocitară cronică

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienți cu sindrom mielodisplazic sau cu leucemie granulocitară cronică. Filgrastim nu este indicat pentru utilizare în aceste afecțiuni. Se recomandă atenție deosebită pentru diagnosticul diferențial al transformării blastice din leucemia mieloidă acută în cea cronică.

Leucemia mieloidă acută

Având în vedere datele limitate de siguranță și eficacitate la pacienții cu LMA secundară, filgrastim trebuie administrat cu precauție. Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării filgrastim la pacienții cu LMA *de novo*, cu vârstă < 55 ani și cu date citogenetice cu prognostic bun (t(8;21), t(15;17) și inv(16)).

Trombocitopenia

A fost raportată trombocitopenia la pacienții cărora li se administrează filgrastim. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu

filgrastim. Trebuie luată în considerare oprirea temporară sau reducerea dozei de filgrastim la pacienții cu neutropenie cronică severă care dezvoltă trombocitopenie (număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$).

Leucocitoză

La mai puțin de 5% dintre pacienții cu cancer cărora li s-a administrat filgrastim în doze mai mari de 0,3 MU/kg/zi (3 $\mu\text{g/kg/zi}$) s-au observat valori ale numărului leucocitelor egale sau mai mari de $100 \times 10^9/l$. Nu s-au raportat efecte nedorite care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. Cu toate acestea, având în vedere riscurile potențiale asociate cu leucocitoză severă, în timpul terapiei cu filgrastim trebuie efectuată numărătoarea leucocitelor la intervale periodice. Dacă numărul leucocitelor depășește $50 \times 10^9/l$ după atingerea numărului minim așteptat la care nu apar reacții adverse, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă imediat. Atunci când se administrează pentru mobilizarea CPSP, tratamentul cu acesta trebuie întrerupt sau doza filgrastimului trebuie redusă, dacă numărul leucocitelor crește $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenitate

Similar tuturor proteinelor folosite în scop terapeutic există un potențial de imunogenitate. Rata de generare a anticorpilor față de filgrastim este în general scăzută. Așa cum se așteaptă pentru toate medicamentele biologice, se formează anticorpi de legare; cu toate acestea, până în prezent aceștia nu s-au asociat cu activitate neutralizantă.

Aortita

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu proteina C reactivă și numărul de globule albe din sânge). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin CT și s-a vindecat după întreruperea administrării de G-CSF. Vezi și pct 4.8.

Atenționări și precauții speciale asociate comorbidităților

Precauții speciale în caz de anemie falciformă și siclemie

La pacienții diagnosticați cu anemie falciformă sau cu anomalii falciforme ale eritrocitelor, cărora li s-a administrat filgrastim, s-a raportat apariția unor crize de anemie falciformă, în unele cazuri letale. Medicii trebuie să fie precauți când prescriu filgrastim la pacienți cu anemie falciformă sau cu anomalii falciforme ale eritrocitelor.

Osteoporoză

Monitorizarea densității osoase poate fi indicată la pacienți cu osteopatii osteoporotice subiacente, care urmează terapie continuă cu filgrastim timp de peste 6 luni.

Precauții speciale la pacienții cu cancer

Filgrastim nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste valorile dozajului stabilite în cadrul schemelor de tratament.

Riscurile asociate cu dozele crescute de chimioterapie

Sunt necesare precauții speciale în tratamentul pacienților care primesc doze mari de medicamente chimioterapice, deoarece nu s-a demonstrat îmbunătățirea evoluției tumorilor, iar dozele crescute de chimioterapice pot duce la toxicități crescute, inclusiv efecte cardiace, pulmonare, neurologice și dermatologice (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului, al medicamentelor chimioterapice specifice utilizate).

Efectele chimioterapiei asupra eritrocitelor și trombocitelor

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia datorate chimioterapiei mielosupresive. Datorită posibilității administrării unor doze mai mari de medicamente chimioterapice (de exemplu doze complete, pe baza schemei prescrise), pacientul poate prezenta un risc mai mare de trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și a hematocritului. Sunt necesare precauții speciale când se administrează medicamente chimioterapice în monoterapie sau în asociere, despre care este cunoscut faptul că provoacă trombocitopenie severă.

S-a demonstrat că utilizarea CPSP mobilizate de către filgrastim reduce gravitatea și durata trombocitopeniei datorate chimioterapiei mielosupresive sau mieloablative.

Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută la pacienții cu cancer mamar și cancer pulmonar

În cadrul studiului observațional de după punerea pe piață, sindromul mielodisplazic (SMD) și leucemia mieloidă acută (AML) au fost asociate cu utilizarea pegfilgrastim, un medicament alternativ al G-CSF, în asociere cu chimioterapie și/sau radioterapie la pacienții cu cancer mamar și cancer pulmonar. O asociere similară între filgrastim și SMD/AML nu a fost observată. Cu toate acestea, pacienții cu cancer de sân și pacienții cu cancer pulmonar trebuie monitorizați pentru semne și simptome de SMD/AML.

Alte precauții speciale

Nu s-au studiat efectele filgrastimului la pacienții cu celule progenitoare mieloide reduse substanțial. Filgrastimul acționează în principal asupra precursorilor neutrofilelor, exercitându-și efectele prin creșterea numărului de neutrofile. Prin urmare, la pacienții cu număr redus de precursori, răspunsul neutrofilelor poate fi diminuat (cum sunt pacienții cărora li se administrează radioterapie pe suprafețe mari sau chimioterapie intensivă, sau cei cu tumori infiltrate în măduva osoasă).

La pacienții cărora li s-au administrat doze mari de chimioterapie urmată de transplant s-au raportat ocazional tulburări vasculare, inclusiv cazuri de boală veno-ocluzivă și tulburări ale volumului de lichide.

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și cazuri de decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Activitatea hematopoietică crescută a măduvei osoase ca răspuns la terapia cu factor de creștere a fost asociată cu rezultate anormale tranzitorii la scanarea sistemului osos. Acest fapt trebuie luat în considerare când se interpretează rezultatele explorării imagistice a sistemului osos.

Precauții speciale la pacienții supuși mobilizării CPSP

Mobilizarea

Nu există studii prospective randomizate care să compare cele două metode de mobilizare recomandate (filgrastim în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia mielosupresivă), în cadrul aceleiași populații de pacienți. Gradul de variabilitate între pacienți și între determinările de laborator ale numărului celulelor CD34⁺ semnifică faptul că efectuarea unei comparații directe între studii diferite este dificilă. În consecință, este dificil de recomandat o metodă optimă. Alegerea metodei de mobilizare trebuie considerată în raport cu obiectivele generale ale tratamentului pentru un anumit pacient.

Expunere anterioară la medicamente citotoxice

Pacienții cărora li s-a efectuat anterior terapie mielosupresivă foarte intensă pot să nu prezinte o mobilizare suficientă a celulelor CPSP pentru a atinge randamentul minim recomandat ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg) sau accelerarea refacerii trombocitelor în aceeași măsură.

Unele medicamente citotoxice prezintă toxicitate specifică față de efectivul de celule progenitoare hematopoietice și pot afecta în mod negativ, mobilizarea acestor celule. Medicamente precum melfalan, carmustină (BCNU) sau carboplatin pot scădea producția de celule progenitoare când sunt administrate pe perioade prelungite, înaintea încercărilor de mobilizare a celulelor progenitoare. Cu toate acestea, s-a demonstrat că administrarea de melfalan, carboplatin sau BCNU în asociere cu filgrastim este eficientă în mobilizarea celulelor progenitoare. Când se intenționează să se efectueze un transplant cu CPSP, se recomandă planificarea efectuării procedurii de mobilizare a celulelor stem la începutul tratamentului pacientului. La acești pacienți, o atenție deosebită trebuie acordată numărului de celule progenitoare mobilizate înainte de administrarea chimioterapiei în doze mari. Dacă rezultatele sunt inadecvate, conform criteriilor menționate mai sus, trebuie avute în vedere tratamente alternative, care nu implică suport de celule progenitoare.

Estimarea producției de celule progenitoare

Pentru a estima numărul de celule progenitoare recoltate de la pacienții tratați cu filgrastim, o atenție deosebită trebuie acordată metodei de cuantificare. Rezultatele analizei numărului de celule CD34⁺ prin citometrie în flux variază în funcție de precizia metodei utilizată; în consecință, recomandările cu privire la estimările numerice, bazate pe studii în alte laboratoare, trebuie interpretate cu atenție.

Analiza statistică a relației între numărul de celule CD34⁺ reperfuzate și ritmul de refacere a trombocitelor după chimioterapie în doze mari indică o relație complexă, dar continuă.

Recomandarea unei producții minime de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg se bazează pe datele publicate, care demonstrează o refacere hematologică adecvată. Producțiile în exces față de această valoare minimă par a fi corelate cu o recuperare mai rapidă, iar cele mai mici față de această valoare minimă par a fi corelate cu o refacere mai lentă.

Precauții speciale la donatorii sănătoși supuși mobilizării CPSP

Mobilizarea CPSP nu generează un beneficiu clinic direct la donatorii sănătoși și trebuie luată în considerare numai pentru transplantul de celule stem alogene.

Mobilizarea CPSP trebuie avută în vedere numai la donatorii care îndeplinesc criteriile de eligibilitate normale, clinice și de laborator, pentru donarea de celule stem; o atenție deosebită trebuie acordată valorilor hematologice și prezenței bolilor infecțioase.

Nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea filgrastimului la donatorii sănătoși cu vârste < 16 ani sau > 60 ani.

După administrarea de filgrastim și leucofereză s-a observat o trombocitopenie tranzitorie (trombocite < $100 \times 10^9/l$) la 35% dintre subiecții studiați. Dintre aceștia, în două cazuri s-a raportat un număr de trombocite < $50 \times 10^9/l$, atribuit procedurii de leucofereză.

Dacă este necesară mai mult de o leucofereză, trebuie acordată o atenție deosebită donatorilor cu număr de trombocite < $100 \times 10^9/l$ înaintea efectuării leucoferezei; în general, afereza nu trebuie efectuată dacă numărul trombocitelor este < $75 \times 10^9/l$.

Leucofereza nu trebuie efectuată la donatorii cărora li s-a administrat tratament anticoagulant sau care suferă de anomalii cunoscute ale hemostazei.

Donatorii cărora li se administrează G-CSF pentru mobilizarea CPSP trebuie monitorizați până când indicii hematologici revin la valori normale.

Precauții speciale la primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim

Datele actuale indică faptul că interacțiunile imunologice între grefele CPSP alogene și primitor pot fi asociate cu un risc crescut de boli acute și cronice BGCg, comparativ cu transplantul de măduvă osoasă.

Precauții speciale la pacienții cu NCS

Filgrastim nu trebuie administrat la pacienți cu neutropenie congenitală severă, care dezvoltă leucemie sau prezintă dovezi de evoluție leucemică.

Numărul de celule sanguine

Pot apărea și alte modificări ale celulelor sanguine, inclusiv anemie și creșteri tranzitorii ale celulelor progenitoare mieloide, care necesită monitorizarea atentă a numărului de celule.

Transformarea în leucemie sau sindrom mielodisplazic

Trebuie acordată o atenție deosebită în diagnosticarea NCS, pentru a le diferenția de alte tulburări hematopoietice, precum anemie aplastică, mielodisplazie și leucemie mieloidă. Înaintea tratamentului trebuie efectuată o hemogramă completă cu formula leucocitară și număratoarea trombocitelor și o evaluare a morfologiei măduvei osoase și a cariotipului.

În studiile clinice, s-a observat o frecvență mică (aproximativ 3%) a sindroamelor mielodisplazice (SMD) sau a leucemiei la pacienți cu NCS, cărora li s-a administrat filgrastim. Această observație s-a făcut numai la pacienții cu neutropenie congenitală. SMD și leucemia sunt complicații naturale ale bolii și nu există o corelație sigură cu terapia cu filgrastim. Un subgrup de aproximativ 12% dintre pacienții cărora li s-au efectuat evaluări citogenetice normale la momentul inițial a prezentat ulterior, la evaluările repetate, de rutină anomalii, inclusiv monosomia 7. În prezent, nu se cunoaște cu exactitate dacă tratamentul pe termen lung la pacienții cu NCS predispune acești pacienți la anomalii citogenetice, SMD sau transformare leucemică. Se recomandă efectuarea la pacienți a unor examinări morfologice și citogenetice ale măduvei osoase, la intervale regulate de timp (la intervale de aproximativ 12 luni).

Alte precauții speciale

Trebuie excluse cauzele de neutropenie tranzitorie, cum sunt infecțiile virale.

Hematuria a fost frecventă și proteinuria a apărut la un număr mic de pacienți. Pentru a monitoriza aceste evenimente trebuie efectuate analize periodice ale urinei.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea la nou-născuți și la pacienții cu neutropenie autoimună.

Precauții speciale la pacienții infectați cu HIV

Numărul de celule sanguine

NAN trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Unii pacienți pot răspunde foarte rapid și printr-o creștere considerabilă a numărului de neutrofile, în urma administrării dozei inițiale de filgrastim. Se recomandă ca NAN să fie determinat zilnic, în primele 2-3 zile de administrare a filgrastim. Ulterior, se recomandă ca NAN să fie determinat cel puțin de două ori pe săptămână, în primele două săptămâni și apoi o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni în timpul terapiei de întreținere. În timpul administrării la intervale de două zile de doze de 30 MU/zi (300 μg/zi) de filgrastim, pot apărea fluctuații mari ale numărului absolut de neutrofile (NAN) al pacientului în timp. Pentru a determina valoarea minimă a NAN sau a valorii minime a NAN la care nu apar reacții adverse pentru un pacient, se recomandă ca probele de sânge

pentru determinarea NAN să fie recoltate imediat înaintea oricărei administrări programate de filgrastim.

Riscul asociat cu dozele crescute de medicamente mielosupresive

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia datorate medicamentelor mielosupresive. Ca rezultat al posibilității administrării unor doze mai mari sau a unui număr mai mare din aceste medicamente în timpul terapiei cu filgrastim, pacientul poate fi expus unui risc mai mare de apariție a trombocitopeniei și anemiei. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de celule sanguine (vezi mai sus).

Infecții și afecțiuni maligne care provoacă mielosupresie

Neutropenia poate fi determinată de infecții oportuniste ale măduvei osoase, cum sunt cele determinate de complexul *Mycobacterium avium* sau afecțiuni maligne cum sunt limfoamele. La pacienții cu infecții sau afecțiuni maligne ale măduvei osoase, trebuie luată în considerare terapia adecvată pentru tratamentul afecțiunii subiacente, pe lângă administrarea de filgrastim pentru tratamentul neutropeniei. Nu s-au stabilit efectele filgrastimului în neutropenia datorată infecțiilor sau afecțiunilor maligne ale măduvei osoase.

Toți pacienții

Nivestim conține sorbitol (E420). Pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să li se administreze acest medicament decât dacă este strict necesar.

Este posibil ca sugarii și copiii mici (cu vârsta sub 2 ani) să nu fie încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). Medicamentele (care conțin sorbitol/fructoză) administrate intravenos pot pune în pericol viața și trebuie să fie contraindicate la această grupă de pacienți dacă nu există o necesitate clinică imperativă și nu sunt disponibile alternative.

Trebuie făcut un istoric detaliat cu privire la simptomele IEF pentru fiecare pacient înainte de a se administra acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,6 mg/ml sau 0,96 mg/ml, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au stabilit pe deplin siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului în aceeași zi în care a fost administrată chimioterapia citotoxică mielosupresivă. Având în vedere sensibilitatea celulelor mieleide aflate în diviziune rapidă, la chimioterapia citotoxică mielosupresivă, utilizarea filgrastimului nu este recomandată pe o perioadă de 24 ore înainte de și 24 ore după chimioterapie. Datele preliminare de la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu filgrastim și 5-fluorouracil indică faptul că gravitatea neutropeniei poate fi exacerbată.

Interacțiunile posibile cu alți factori de creștere hematopoietici și cu citokine nu au fost încă investigate în studii clinice.

Deoarece litiul facilitează eliberarea de neutrofile, este posibil să potențeze efectul filgrastimului. Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată în mod specific, nu există dovezi cu privire la faptul că asemenea interacțiuni ar fi dăunătoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau sunt limitate datele privind utilizarea filgrastimului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. La iepure s-a observat o incidență crescută a pierderii embrionare, în cazul unei expuneri clinice ridicate și în prezența toxicității materne (vezi pct. 5.3). Există raportări în literatura de specialitate care demonstrează că filgrastimul traversează membrana placentară la femeile gravide.

Filgrastim nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă filgrastim/metaboliții acesteia se excretă în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe/opri tratamentul cu filgrastim ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Filgrastim nu a afectat performanțele de reproducere sau fertilitatea la masculii și femelele șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nivestim poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Poate apărea amețeală după administrarea de filgrastim (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu filgrastim includ: reacție anafilactică, evenimente adverse pulmonare grave (inclusiv pneumonie interstițială și SDRA), sindromul de permeabilitate capilară, splenomegalie severă/ruptură splenică, transformarea în sindrom mielodisplazic sau leucemie la pacienții cu NCS, BGcG la pacienții care primesc transplant alogenic de măduvă osoasă sau transplant de celule progenitoare din sângele periferic și crize siclemice la pacienții cu siclemie.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt pirexia, durerea musculo-scheletică (care include durerea osoasă, durerea de spate, artralgia, mialgia, durerea la extremități, durerea musculo-scheletică, durerea toracică musculo-scheletică, durerea cervicală), anemia, vărsăturile și greața. În studiile clinice la pacienți cu cancer durerea musculo-scheletică a fost ușoară sau moderată la 10% dintre pacienți și severă la 3% dintre pacienți.

b. Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse raportate de la studiile clinice și prin raportare spontană. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
Infecții și infestări		Sepsis Bronșită Infecții ale căilor respiratorii superioare Infecții de tract urinar		
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Anemie ^e	Splenomegalie ^a Scăderea hemoglobinei ^e	Leucocitoză ^a	Ruptură splenică ^a Siclemie cu criză siclemică Hematopoieză extramedulară
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate Hipersensibilitate la medicament ^a Boala grefă contra gazdă ^b	Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție		Apetit alimentar scăzut ^e Lactat dehidrogenaza sangvină crescută	Hiperuricemie Acid uric sangvin crescut	Glucosa sangvină scăzută Pseudogută ^a (Condrocalcinoză pirofosfat) Tulburări ale volumului fluidelor
Tulburări psihice		Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ^a	Amețeală Hipoestezie Parestezie		
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială	Boală veno-ocluzivă ^d	Sindromul de permeabilitate capilară ^a Aortită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoptizie Dispnee Tuse ^a Durere orofaringiană ^{a,e} Epistaxis	Sindromul de detresă respiratorie acută ^a Insuficiență respiratorie ^a Edem pulmonar ^a Hemoragie pulmonară Boală interstițială pulmonară ^a Infiltrate în plămâni ^a Hipoxie	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ^{a,e} Vărsături ^{a,e} Greață ^a	Durere orală Constipație ^e		
Tulburări hepatobiliare		Hepatomegalie Fosfataza alcalină sangvină crescută	Aspartat aminotransferaza crescută	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
			Gama-glutamil transferaza crescută	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie ^a	Erupție cutanată ^a Eritem	Erupție cutanată maculo-papulară	Vasculită cutanată ^a Sindromul Sweet (dermatoza neutrofilă febrilă acută)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică ^c	Spasme musculare	Osteoporoză	Scăderea densității osoase Exacerbarea poliartritei reumatoide
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie Hematurie	Proteinurie	Glomerulonefrită Urină anormală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate ^a Inflamație a mucoaselor ^a Pirexie	Durere toracică ^a Durere ^a Astenie ^a Stare de rău ^c Edem periferic ^c	Reacție la nivelul locului de injectare	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacție transfuzională ^c		

^a Vezi pct. c (Descrierea reacțiilor adverse selectate).

^b S-au raportat cazuri de BGcG și decese la pacienți după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. c).

^c Include durerea osoasă, durerea dorsală, artralgia, mialgia, durerea la extremități, durerea musculo-scheletică, durerea toracică musculo-scheletică, durerea cervicală.

^d Au fost observate cazuri după punerea pe piață la pacienți supuși unui transplant de măduvă osoasă sau mobilizarea CPSP.

^e Reacții adverse cu incidență mai mare la pacienții cu filgrastim comparativ cu placebo și asociate cu sechele ale afecțiunii maligne de fond sau ale chimioterapiei citotoxice.

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

La pacienții cărora li s-a administrat filgrastim s-au raportat în studii clinice și după punerea pe piață reacții de hipersensibilizare, inclusiv anafilaxie, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee și hipotensiune arterială, care au apărut în cazul tratamentului inițial sau al tratamentelor ulterioare. În general, raportările au fost mai frecvente după administrarea intravenoasă. În unele cazuri, simptomele au reapărut într-o formă agravată, sugerând o relație cauzală. Tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt permanent la pacienții care prezintă o reacție alergică gravă.

Evenimente adverse pulmonare

În unele cazuri, în studii clinice și după punerea pe piață s-au raportat reacții adverse pulmonare, inclusiv boală pulmonară interstițială, edem pulmonar și infiltrate în plămâni, care au evoluat spre

insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie acută (SRDA), care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Splenomegalie și ruptură splenică

După administrarea de filgrastim au fost raportate cazuri de splenomegalie și de ruptură splenică. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale (vezi pct. 4.4).

Sindromul de permeabilitate capilară

Au fost raportate cazuri de sindrom de permeabilitate capilară după administrarea factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite. Acestea au apărut, în general, în cazul pacienților cu boli maligne avansate, sepsis, care utilizau medicație chimioterapică multiplă sau care urmau afereză (vezi pct. 4.4).

Vasculita cutanată

La pacienții tratați cu filgrastim a fost raportată vasculita cutanată. Nu este cunoscut mecanismul vasculitei la pacienții tratați cu filgrastim. În timpul tratamentului de lungă durată la 2% dintre pacienții cu NCS a fost raportată vasculită cutanată.

Leucocitoză

În urma administrării de filgrastim, la 41% din donatori s-a observat leucocitoză (leucocite $> 50 \times 10^9/l$) și trombocitopenie tranzitorie (trombocite $< 100 \times 10^9/l$), iar la 35% din donatori s-a observat leucofereză. (vezi pct. 4.4).

Sindromul Sweet

Cazuri de sindrom Sweet (dermatoză neutrofilă febrilă acută) au fost raportate la pacienții tratați cu filgrastim.

Pseudoguta (condrocalcinoza pirofosfat)

Pseudoguta (condrocalcinoza pirofosfat) a fost raportată la pacienții cu cancer tratați cu filgrastim.

BGcG

La pacienții cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă s-au raportat cazuri de BGcG și de decese (vezi pct. 4.4 și 5.1).

d. Copii și adolescenți

Datele provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, sugerând faptul că nu există diferențe de vârstă în farmacocinetica filgrastimului. Reacția adversă cel mai frecvent observată a fost durerea musculo-scheletică, care nu este diferită de cea observată la adulți.

Nu există date suficiente pentru a evalua suplimentar administrarea de filgrastim la copii și adolescenți.

e. Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale privind siguranța sau eficacitatea între subiecții cu vârsta peste 65 de ani, comparativ cu adulții tineri (vârsta > 18 ani) cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, iar experiența clinică nu a identificat diferențe între răspunsul vârstnicilor și cel la adulților tineri. Nu există date suficiente pentru a evalua administrarea de filgrastim la vârstnici pentru alte indicații aprobate ale filgrastim.

Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de neutropenie cronică severă (NCS)

La copiii și adolescenții cu neutropenie cronică severă, cărora li se administrează tratament cu filgrastim, au fost raportate cazuri de scădere a densității osoase și osteoporoză.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu s-au stabilit efectele supradozajului cu filgrastim.

De obicei, întreruperea tratamentului cu filgrastim determină o scădere cu 50% a neutrofilelor circulante în decurs de 1 până la 2 zile, cu o revenire la nivelul de valori normale în 1 până la 7 zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatori, factori de stimulare a coloniilor, codul ATC: L03AA02

Nivestim este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>

G-CSF uman este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile funcționale din măduva osoasă. Filgrastim, conținând r-metHuG-CSF (filgrastim), determină creșteri marcate ale numărului de neutrofile în sângele periferic în decurs de 24 ore, cu creșteri minore ale numărului monocitelor. La unii pacienți cu NCS, filgrastim poate determina, de asemenea, o creștere minoră a numărului de eozinofile și bazofile circulante, comparativ cu numărul inițial; unii dintre acești pacienți pot prezenta eozinofilie sau bazofilie înainte de tratament. La dozele recomandate, creșterea numărului de neutrofile este dependentă de doză. Neutrofilele produse ca răspuns la filgrastim prezintă funcții normale sau crescute, fapt demonstrat de testele funcției chemotactice și fagocitare. După terminarea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în decurs de 1 - 2 zile și revine în limitele normale în 1 – 7 zile.

Utilizarea filgrastimului la pacienți cărora li se administrează chimioterapie citotoxică duce la reduceri semnificative ale incidenței, severității și duratei neutropeniei și a neutropeniei febrile. Tratamentul cu filgrastim reduce semnificativ duratele neutropeniei febrile, utilizarea antibioticelor și spitalizarea după chimioterapia de inducție pentru leucemie mieloidă acută sau terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă osoasă. Incidența febrei și a infecțiilor documentate nu a fost redusă în niciunul

din cazuri. Durata febrei nu a fost redusă la pacienții cărora li s-a efectuat terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă osoasă.

Utilizarea filgrastimului, fie în monoterapie, fie după chimioterapie, mobilizează celulele progenitoare hematopoietice în sângele periferic. Aceste CPSP autologe pot fi recoltate și infuzate după terapia citotoxică cu doze mari, fie în locul, fie ca supliment al transplantului de măduvă osoasă. Infuzia de CPSP accelerează recuperarea hematopoietică, reducând durata riscului de complicații hemoragice și necesarul de transfuzii de trombocite.

Primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim au prezentat o recuperare hematologică semnificativ mai rapidă, ducând la o scădere semnificativă în timp a recuperării trombocitelor, nesuținută prin transfuzii plachetare, în comparație cu transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Un studiu european retrospectiv care a evaluat utilizarea G-CSF după transplantul de măduvă osoasă alogenă la pacienți cu leucemii acute a sugerat o creștere a riscului BGcG (boala grefă contra gazdă), a mortalității legate de tratament (MLT) și a mortalității când s-a administrat G-CSF. Într-un studiu internațional retrospectiv separat, la pacienți cu leucemie mieloidă acută și cronică, nu s-a evidențiat niciun efect asupra riscului de BGcG, MLT și de mortalitate. O meta-analiză a studiilor privind transplantul alogen, incluzând rezultatele a nouă studii clinice prospective randomizate, 8 studii retrospective și un studiu de caz controlat, nu a detectat un efect cu privire la riscurile de BGcG acută, BGcG cronică sau de mortalitate precoce legată de tratament.

Riscul relativ (ÎI 95%) de BGcG și MLT În urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă					
Publicație	Perioada studiului	N	BGcG acută, de gradul II - IV	BGcG cronică	MLT
Meta-analiză (2003)	1986 – 2001 ^a	1198	1,08 (0,87- 1,33)	1,02 (0,82- 1,26)	0,70 (0,38- 1,31)
Studiu retrospectiv european (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08- 1,64)	1,29 (1,02- 1,61)	1,73 (1,30- 2,32)
Studiu retrospectiv internațional (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86- 1,42)	1,10 (0,86- 1,39)	1,26 (0,95- 1,67)

^a Analiza include studii care implică transplantul de măduvă osoasă (MO) în timpul acestei perioade; unele studii au utilizat GM-CSF.

^b Analiza include pacienți cărora li s-a efectuat transplant de MO în timpul acestei perioade.

Utilizarea filgrastimului pentru mobilizarea CPSP la donatorii sănătoși înainte de transplantul de CPSP alogene

La donatorii sănătoși o doză de 10 µg/kg și zi administrată subcutanat, timp de 4 -5 zile consecutive permite recoltarea a $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg corp primitor, la majoritatea donatorilor, după două leucafereze.

Utilizarea filgrastimului la pacienții copii și adulți cu NCS (neutropenie congenitală, ciclică și idiopatică, severă) induce o creștere susținută a numărului absolut de neutrofile în sângele periferic și o scădere a infecțiilor și evenimentelor legate de acestea.

Utilizarea filgrastimului la pacienții infectați cu HIV menține numărul normal de neutrofile pentru a permite administrarea schemei de dozaj corespunzătoare medicamentelor antivirale și/sau altor

tratamente mielosupresive. Nu există dovezi privind faptul că pacienții infectați cu HIV și tratați cu filgrastim, prezintă o creștere a replicării HIV.

Similar altor factori de creștere hematopoietici, G-CSF a demonstrat proprietăți stimulative *in vitro* asupra celulelor endoteliale umane.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu un comparator activ, cu doză unică, încrucișat, efectuat la 46 de voluntari sănătoși a arătat că profilul farmacocinetic al Nivestim a fost comparabil cu cel al produsului de referință după administrarea subcutanată și intravenoasă. Un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu un comparator activ, cu doze repetate, încrucișat, efectuat la 50 de voluntari sănătoși a arătat că profilul farmacocinetic al Nivestim a fost comparabil cu cel al produsului de referință după administrarea subcutanată.

Clearance-ul filgrastimului s-a dovedit a urmări primul profil farmacocinetic atât după pentru administrarea subcutanată, cât și după administrarea intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al filgrastim este de aproximativ 3,5 ore, cu o rată de clearance-ului de aproximativ 0,6 ml/min/kg. În urma administrării filgrastim în perfuzie continuă pe o perioadă de până la 28 zile la pacienți în recuperare în urma transplantului autolog de măduvă osoasă nu au existat dovezi de acumulare a medicamentului, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a avut valori comparabile. Există o corelație liniară pozitivă între doza și concentrația plasmatică de filgrastim, indiferent dacă este administrat intravenos sau subcutanat. După administrarea subcutanată a dozelor recomandate, concentrațiile plasmatice s-au menținut peste 10 ng/ml, timp de 8 până la 16 ore. Volumul de distribuție sanguin este de aproximativ 150 ml/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu durată de până la 1 an privind toxicitatea după doze repetate au arătat efecte farmacologice așteptate, care includ creșterea numărului de leucocite, hiperplazie mieloidă în măduva osoasă, hematopoieză extramedulară și splenomegalie. Aceste efecte s-au remis după întreruperea tratamentului.

Au fost studiate efectele filgrastimului asupra dezvoltării prenatale la șobolan și iepure. Administrarea intravenoasă de filgrastim (80 μg/kg/zi) la iepure în perioada de organogeneză a fost toxică pentru mamă și s-au observat creșterea incidenței avortului spontan, pierderi de sarcină și scăderea mediei duratei de viață și a greutateii fetale.

Pe baza datelor raportate pentru un alt medicament care conține filgrastim, similar cu originalul, au fost observate aspecte comparabile și în plus o creștere a malformațiilor fetale la o doză de 100 μg/kg/zi, o doză toxică pentru mamă, care corespunde unei expuneri sistemice de aproximativ 50-90 de ori expunerile observate la pacienții tratați cu doză clinică de 5 μg/kg/zi. Valoarea la care nu a fost observată nicio reacție adversă pentru toxicitate embrio-fetală a fost de 10 μg /kg/zi, ceea ce corespunde unei expuneri sistemice de aproximativ 3-5 ori expunerile observate la pacienții tratați cu doza clinică.

La șobolanii gestați, nu a fost observată toxicitate maternă sau fetală la doze de până la 575 μg/kg/zi. Puii de șobolan cărora li s-a administrat filgrastim în timpul perioadelor peri-natală și de alăptare, au prezentat o întârziere în diferențierea externă și retard de creștere (≥ 20 μg/kg/zi) și o ușoară reducere a ratei de supraviețuire (100 μg/kg/zi).

Filgrastim nu a avut niciun efect observabil asupra fertilității la masculii și femelele de șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E 420)
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nivestim nu trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu.

Filgrastimul diluat poate fi adsorbit pe materiale din sticlă sau din plastic, cu excepția cazului în care acesta este diluat în soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Siringă preumplută

30 luni

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate pentru perfuzie, în timpul utilizării, a fost demonstrată timp de 24 ore, la 2°C - 8°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra siringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Expunerea accidentală la temperaturi de înghețare până la 24 de ore nu afectează stabilitatea Nivestim. Seringile preumplute congelate pot fi decongelate și apoi păstrate la frigider pentru utilizarea ulterioară. În cazul în care expunerea a fost mai mare de 24 de ore sau medicamentul a fost congelat de mai multe ori, Nivestim NU ar trebui să fie utilizat.

În perioada de valabilitate și în scopul utilizării în ambulatoriu, pacientul poate scoate medicamentul din frigider și lăsa la temperatura camerei (dar nu peste 25°C), o singură dată pentru maximum 15 zile. La sfârșitul acestei perioade, produsul nu ar trebui să fie pus înapoi în frigider și ar trebui să fie eliminat.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Nivestim 12 MU/0,2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Seringă preumplută (sticlă de tip I) prevăzută cu ac pentru injectare (din oțel inoxidabil) și cu apărătoare pentru ac, care conține 0,2 soluție injectabilă/perfuzabilă.

Nivestim 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă, Nivestim 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Seringă preumplută (sticlă de tip I) prevăzută cu ac pentru injectare (din oțel inoxidabil) și cu apărătoare pentru ac, care conține 0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

Fiecare seringă preumplută este prevăzută cu un ac protejat de un capac pentru ac care conține epoxipren, un derivat de latex din cauciuc natural, care ar putea să intre în contact cu acul.

Mărimi de ambalaj de 1, 5, 8 sau 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Dacă este necesar, Nivestim poate fi diluat cu soluție de glucoză 5%.

Nu se recomandă niciodată diluarea la o concentrație finală $< 0,2$ MU/ml ($2 \mu\text{g/ml}$).

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații sub $< 1,5$ MU/ml ($15 \mu\text{g/ml}$) trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml.

Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU ($300 \mu\text{g}$) trebuie administrate cu 0,2 ml din soluția de albumină serică umană Ph. Eur. 20%, adăugată.

Nivestim nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile de Nivestim sunt numai de unică folosință.

Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 5%, filgrastim este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, inclusiv PVC, poliolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08 Iunie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nivestim 12 MU/ 0,2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă
filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține filgrastim 12 milioane unitați (MU) (120 µg) în 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, polisorbit 80, sorbitol (E420) și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă.
1 seringă preumplută de 0,2 ml.
5 seringi preumplute de 0,2 ml.
8 seringi preumplute de 0,2 ml.
10 seringi preumplute de 0,2 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Destinat unei singure utilizări.
Administrare intravenoasă sau subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Apărătoarea pentru ac este atașată seringii preumplute, pentru a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare. A se vedea prospectul pentru instrucțiuni de utilizare a apărătorii de siguranță pentru ac.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare utilizați soluția în maximum 24 de ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nivestim 12 MU/ 0,2 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nivestim 12 MU/ 0,2 ml injectabil/perfuzabil
filgrastim
SC/IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nivestim 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă
filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține filgrastim 30 milioane unitați (MU) (300 µg) în 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, polisorbit 80, sorbitol (E420) și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă.
1 seringă preumplută de 0,5 ml.
5 seringi preumplute de 0,5 ml.
8 seringi preumplute de 0,5 ml.
10 seringi preumplute de 0,5 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Destinat unei singure utilizări.
Administrare intravenoasă sau subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Apărătoarea pentru ac este atașată seringii preumplute, pentru a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare. A se vedea prospectul pentru instrucțiuni de utilizare a apărătorii de siguranță pentru ac.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare utilizați soluția în maximum 24 de ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nivestim 30 MU/ 0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nivestim 30 MU/ 0,5 ml injectabil/perfuzabil
filgrastim
SC/IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nivestim 48 MU/ 0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă
filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține filgrastim 48 milioane unitați (MU) (480 µg) în 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, polisorbit 80, sorbitol (E420) și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă.
1 seringă preumplută de 0,5 ml.
5 seringi preumplute de 0,5 ml.
8 seringi preumplute de 0,5 ml.
10 seringi preumplute de 0,5 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Destinat unei singure utilizări.
Administrare intravenoasă sau subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Apărătoarea pentru ac este atașată seringii preumplute, pentru a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare. A se vedea prospectul pentru instrucțiuni de utilizare a apărătorii de siguranță pentru ac.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare utilizați soluția în maximum 24 de ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nivestim 48 MU/ 0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nivestim 48 MU/ 0,5 ml injectabil/perfuzabil
filgrastim
SC/IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: informații pentru utilizator

Nivestim 12 MU/ 0,2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Nivestim 30 MU/ 0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Nivestim 48 MU/ 0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

filgrastim

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați vreuna dintre reacțiile adverse spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nivestim și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nivestim
3. Cum să utilizați Nivestim
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nivestim
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nivestim și pentru ce se utilizează

Nivestim este un factor de creștere a globulelor albe (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) și aparține unui grup de medicamente numite citokine. Factorii de creștere sunt proteine care sunt produse în mod natural în organism, dar pot de asemenea să fie fabricați prin utilizarea biotehnologiei pentru utilizare ca medicament. Nivestim acționează prin stimularea măduvei osoase pentru a produce mai multe globule albe.

O scădere a numărului dumneavoastră de globule albe (neutropenie) poate apărea din câteva motive și face ca organismul dumneavoastră să fie mai puțin capabil să lupte cu infecțiile. Nivestim stimulează măduva osoasă pentru a produce rapid noi globule albe.

Nivestim poate fi utilizat:

- pentru a crește numărul de globule albe după tratamentul chimioterapic, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- pentru a crește numărul de globule albe după un transplant de măduvă osoasă pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- înaintea chimioterapiei cu doze mari, pentru a face ca măduva osoasă să producă mai multe celule stem care pot fi recoltate și vă pot fi date înapoi dumneavoastră după tratament. Acestea pot fi recoltate de la dumneavoastră sau de la un donator. Celulele stem vor crește apoi în măduva osoasă și vor produce celule sangvine;
- pentru a crește numărul de globule albe dacă suferiți de neutropenie cronică severă, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- la pacienții cu infecție HIV avansată, ceea ce va ajuta la reducerea riscului de infecții.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nivestim

Nu utilizați Nivestim

- dacă sunteți alergic la filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Nivestim, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Înainte de a începe tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră **dacă aveți**:

- siclemie, pentru că Nivestim poate provoca criză siclemică.
- osteoporoză (boală osoasă).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Nivestim dacă:

- aveți semne subite de alergii, precum erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, respirație dificilă, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (hipersensibilitate).
- suferiți de umflare a feței sau gleznelor, aveți sânge în urină sau colorație maro a urinei sau observați că urinați mai puțin decât în mod obișnuit (glomerulonefrită).
- aveți dureri de burtă în partea superioară stângă (a abdomenului), durere sub cutia toracică pe partea stângă sau dureri în umărul stâng (acestea pot fi simptome ale splinei mărite (splenomegalie), sau posibil ale unei rupturi de splină).
- observați orice sângerare sau învinețire neobișnuită (acestea pot fi simptome ale unei scăderi a plachetelor sanguine (trombocitopenie), cu o capacitate scăzută a sângelui dumneavoastră de a se coagula).

Inflamarea aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul) a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

Lipsa răspunsului la filgrastim

În cazul în care constatați lipsa de răspuns sau eșec în a menține răspunsul la tratamentul cu filgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele incluzând dezvoltarea de anticorpi care neutralizează activitatea filgrastimului.

Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze cu atenție, vezi pct. 4 al prospectului.

Dacă sunteți un pacient cu neutropenie cronică severă, puteți fi expus riscului de a dezvolta cancer de sânge (leucemie, sindrom mielodisplazic (SMD)). Trebuie să vorbiți cu medicul dumneavoastră despre riscurile dumneavoastră de a dezvolta cancer de sânge și ce testări trebuie făcute. Dacă dezvoltați sau este probabil să dezvoltați cancer de sânge, nu trebuie să utilizați Nivestim, cu excepția cazului în care sunteți instruit de medicul dumneavoastră.

Dacă sunteți un donator de celule stem, trebuie să aveți vârsta între 16 și 60 de ani.

Aveți grijă deosebită cu alte produse care stimulează globulele albe

Nivestim este unul dintr-un grup de medicamente care stimulează producerea de globule albe. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie întotdeauna să înregistreze exact medicamentul pe care îl utilizați.

Nivestim împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Nivestim nu a fost testat la femeile gravide sau care alăptează.

Nivestim nu este recomandat în timpul sarcinii.

Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă sau alăptați;
- credeți că ați putea fi gravidă; sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Nivestim, informați-l pe medicul dumneavoastră.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă îndrumă altfel, trebuie să opriți alăptarea dacă utilizați Nivestim.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nivestim poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acest medicament poate provoca amețală. Este recomandabil să așteptați și să vedeți cum vă simțiți după ce ați luat Nivestim și înainte de a conduce un vehicul sau a folosi utilaje.

Nivestim conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,6 mg/ml sau 0,96 mg/ml, adică practic “nu conține sodiu”.

Nivestim conține sorbitol

Acest medicament conține sorbitol 50 mg pentru fiecare ml.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o boală genetică rară, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să primiți acest medicament. Pacienții cu IEF nu pot descompune fructoza, ceea ce poate avea reacții adverse grave.

Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți IEF sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate consuma alimente sau băuturi dulci deoarece se simte rău, vomită sau prezintă efecte neplăcute precum balonare, crampe ale stomacului sau diaree.

3. Cum să utilizați Nivestim

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum se administrează Nivestim și cât de mult ar trebui să iau?

Nivestim este administrat de obicei prin injectare zilnică în țesut, chiar sub piele (procedeu cunoscut ca injectare subcutanată). Poate de asemenea să fie administrat prin injectare zilnică lentă în venă

(cunoscută ca perfuzie intravenoasă). Doza obișnuită variază în funcție de boala și greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât de mult Nivestim trebuie să luați.

Pacienții care au făcut un transplant de măduvă osoasă după chimioterapie:

În general, vi se va administra prima doză de Nivestim la cel puțin 24 de ore după chimioterapie și cu cel puțin 24 de ore după efectuarea transplantului de măduvă osoasă.

Dumneavoastră sau persoanele care au grijă de dumneavoastră puteți fi instruit/pot fi instruite cum să administreză injecții subcutanate astfel încât să vă continuați tratamentul acasă. Cu toate acestea, nu trebuie să încercați acest lucru dacă nu ați fost mai întâi instruit corespunzător de către furnizorul dumneavoastră de servicii de sănătate.

Cât timp va trebui să iau Nivestim?

Va trebui să luați Nivestim până când numărul dumneavoastră de globule albe este normal. Se vor efectua analize regulate de sânge pentru a monitoriza numărul de globule albe din organismul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va trebui să luați Nivestim.

Utilizarea la copii

Nivestim este utilizat pentru a trata copiii care primesc tratament chimioterapic sau care suferă de forma severă de număr scăzut de globule albe (neutropenie). Dozajul la copiii cărora li se administrează chimioterapie este același ca la adulți.

Dacă utilizați mai mult Nivestim decât trebuie

Nu creșteți doza care a fost prescrisă de medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați injectat mai mult decât trebuie, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Nivestim

Dacă ați ratat o injecție sau ați injectat prea puțin, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză omisă.

Dacă aveți întrebări suplimentare legate de utilizarea acestui medicament, consultați medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului, **spuneți imediat medicului dumneavoastră:**

- dacă prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scădere a tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflarea feței (anafilaxie), erupție cutanată, erupție pruriginoasă (urticarie), umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem) și respirație dificilă (dispnee).
- dacă prezentați tuse, febră și dificultate la respirație (dispnee), deoarece acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- dacă prezentați lezare renală (glomerulonefrită). Lezarea renală a fost observată la pacienții care au utilizat filgrastim. Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați umflare a feței sau gleznelor, sânge în urină sau urină cu colorație maro sau dacă observați că urinați mai puțin decât de obicei.
- dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau o combinație a următoarelor reacții adverse:
 - o edem generalizat sau umflare, care pot fi asociate cu eliminarea mai puțin frecventă a apei, dificultăți de respirație, edem la nivelul abdomenului și senzație de plin, precum

și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă în general într-un mod rapid.

Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite „Sindromul de Permeabilitate Capilară”, care face ca sângele să se scurgă din vasele de sânge mici în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale de urgență.

- dacă prezentați o combinație a oricăroră dintre următoarele simptome:
 - o febră sau frisoane ori vă este foarte frig, ritm crescut al inimii, confuzie sau dezorientare, scurtarea respirației, durere extremă sau disconfort și piele lipicioasă sau transpirată.

Acestea pot fi simptomele unei afecțiuni numite „sepsis” (numită și „otrăvirea sângelui”), o infecție severă cu răspuns inflamator al întregului corp care poate pune viața în pericol și care necesită îngrijiri medicale de urgență.

- aveți dureri de burtă în partea superioară stângă (a abdomenului), durere sub cutia toracică pe partea stângă sau dureri în umărul stâng (acestea pot fi simptome ale splinei mărite (splenomegalie) sau posibil ale unei rupturi de splină).
- dacă primiți tratament pentru neutropenia cronică severă și aveți sânge în urină (hematurie). Medicul dumneavoastră vă poate testa urina în mod regulat dacă prezentați această reacție adversă sau dacă se găsesc proteine în urina dumneavoastră (proteinurie).

O reacție adversă frecventă a utilizării de filgrastim este durerea de mușchi sau de oase (durere musculo-scheletică), care poate fi redusă prin administrarea de medicamente standard de ameliorare a durerii (analgezice). La pacienții cărora li se efectuează un transplant de celule stem sau de măduvă osoasă poate apărea boala grefă contra gazdă (BGcG) - aceasta este o reacție a pacientului care primește transplantul împotriva celulelor primite de la donator; semnele și simptomele includ erupții pe palme sau tălpi, ulcer și leziuni la nivelul gurii, intestinului, ficatului, pielii, ochilor, plămânilor, vaginului sau la nivelul articulațiilor.

La donatorii normali de celule stem se poate observa o creștere a globulelor albe (leucocitoză) și o scădere a trombocitelor. Aceasta scade capacitatea sângelui dumneavoastră de a se coagula (trombocitopenie). Acestea vor fi monitorizate de medicul dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea valorilor plachetelor sanguine care scade capacitatea sângelui de a se coagula (trombocitopenie)
- număr scăzut de globule roșii (anemie)
- dureri de cap
- diaree
- vărsături
- greață
- pierdere neobișnuită sau subțiere a părului (alopecie)
- oboseală (fatigabilitate)
- inflamație și umflare a mucoasei tractului digestiv care merge de la gură până la anus (inflamație a mucoasei)
- febră (pirexie)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- inflamația plămânilor (bronșită)
- infecția căilor respiratorii superioare
- infecții de tract urinar
- apetit scăzut pentru alimente
- tulburări de somn (insomnie)
- amețelă
- scăderea sensibilității, în special la nivelul pielii (hipoestezie)
- furnicături sau amorțeală a mâinilor sau picioarelor (parestezie)
- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială)
- tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială)

- tuse
- tuse cu sânge (hemoptizie)
- durere la nivelul gurii și gâtului (durere orofaringiană)
- sângerări nazale (epistaxis)
- constipație
- durere orală
- mărirea ficatului (hepatomegalie)
- erupție trecătoare pe piele
- roșeață a pielii (eritem)
- spasme musculare
- durere la urinat (disurie)
- dureri toracice
- durere
- slăbiciune generalizată (astenie)
- senzație generalizată de rău
- umflarea mâinilor și picioarelor (edem periferic)
- creșterea anumitor enzime în sânge
- modificări ale chimiei sangvine
- reacție transfuzională

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- creșterea globulelor albe (leucocitoză)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- respingerea măduvei osoase transplantate (boala grefă contra gazdă)
- concentrații crescute ale acidului uric în sânge, care pot provoca gută (hiperuricemie) (creșterea acidului uric sangvin)
- lezare a ficatului- provocată de blocarea vaselor mici din interiorul ficatului (boală veno-ocluzivă)
- plămânii care nu funcționează așa cum ar trebui, provocând dispnee (insuficiență respiratorie)
- umflarea și/sau prezența de lichid în plămâni (edem pulmonar)
- inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială)
- radiografie pulmonară anormală (infiltrare pulmonară)
- sângerare din plămâni (hemoragie pulmonară)
- absența absorbției de oxigen din plămâni (hipoxie)
- erupție trecătoare pe piele în relief (erupție trecătoare pe piele maculo-papulară)
- boală care face ca oasele să fie mai puțin dense, făcându-le mai slabe, mai friabile și cu probabilitate de a se rupe (osteoporoză)
- reacții la locul injectării

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- durere severă la nivelul oaselor, toracelui, intestinului sau articulațiilor (siclemie cu criză siclemică)
- reacție alergică subită cu potențial letal (reacție anafilactică)
- durere și umflare a articulațiilor, similare gutei (pseudoguta)
- o modificare a felului în care organismul dumneavoastră reglează fluidele în corp și care poate duce la umflare (tulburări ale volumului fluidelor)
- inflamație a vaselor de sânge din piele (vasculită cutanată)
- leziuni colorate, reliefate, dureroase la nivelul membrelor și uneori la nivelul feței și gâtului, cu febră (sindromul Sweet)
- agravare a poliartritei reumatoide
- modificare neobișnuită în urină
- scăderea densității osoase
- inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi pct. 2

- formarea de celule sanguine în afara măduvei osoase (hematopoieză extramedulară).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nivestim

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). A nu se congela. A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Seringa poate fi scoasă din frigider și lăsată la temperatura camerei (dar nu peste de 25°C), o singură dată pentru maxim 15 zile.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau dacă prezintă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nivestim

- Substanța activă este filgrastim. Fiecare ml conține filgrastim 60 milioane unități [MU] (600 μg) sau 96 milioane unități [MU] (960 μg).
- Nivestim 12 MU/0,2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă: fiecare seringă preumplută conține 12 milioane unități (MU), 120 μg de filgrastim în 0,2 ml (echivalent cu 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă: fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități (MU), 300 μg de filgrastim în 0,5 ml (echivalent cu 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă: fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități (MU), 480 μg de filgrastim în 0,5 ml (echivalent cu 0,96 mg/ml).
- Celelalte componente sunt acid acetic (glacial), hidroxid de sodiu, sorbitol E 420, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Nivestim și conținutul ambalajului

Nivestim este o soluție limpede, incoloră, injectabilă/perfuzabilă, într-o seringă preumplută din sticlă cu un ac pentru injectare (din oțel inoxidabil) și cu apărătoare pentru ac. Capacul pentru ac conține epoxipren, un derivat de latex din cauciuc natural care ar putea să intre în contact cu acul.

Fiecare ambalaj conține 1, 5, 8 sau 10 seringi. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținatorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

Pentru mai multe informații despre acest medicament, contactați reprezentanța locală al deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni privind modul de auto-administrare de către pacient

Această secțiune conține informații despre cum să vă efectuați singuri injecțiile cu Nivestim. Este important să nu încercați să vă efectuați singur injecția, cu excepția cazului în care ați fost special instruit de către medicul dumneavoastră sau de către asistentă. De asemenea, este important să aruncați seringă într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (care nu poate fi perforat). Dacă nu sunteți sigur despre cum să vă efectuați injecția sau dacă aveți orice întrebări, cereți ajutorul medicului dumneavoastră sau asistentei.

Cum îmi administrez Nivestim?

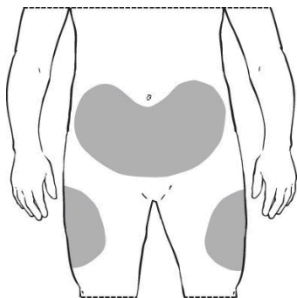
De obicei, Nivestim este administrat o dată pe zi prin injectare în țesutul situat imediat sub piele. Aceasta este cunoscută sub numele de injecție subcutanată.

Învățând să vă efectuați singuri injecția, înseamnă că nu va mai trebui să chemați asistenta la domiciliu și nici nu va mai fi nevoie să mergeți la spital sau la clinică în fiecare zi pentru a vă face injecția.

Va fi nevoie să vă faceți injecția la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Cele mai potrivite zone pentru a vă face injecția sunt:

- partea din față a coapselor,

- abdomenul, cu excepția zonei din jurul buricului.



Este bine să schimbați locul de injectare în fiecare zi, pentru a evita riscul apariției durerii într-una dintre zone.

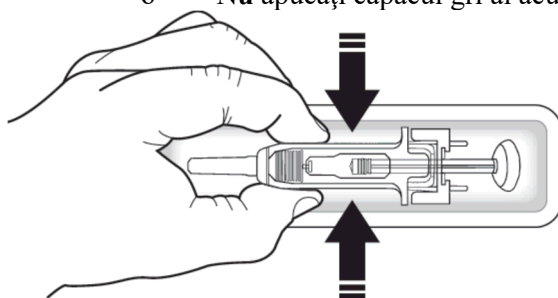
Instrumentarul necesar pentru administrare

Pentru a vă face o injecție subcutanată veți avea nevoie de următoarele materiale:

- O nouă seringă preumplută de Nivestim.
- Un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (care nu poate fi perforat), pentru aruncarea în siguranță a seringilor utilizate.
- Servetele antiseptice (dacă vă recomandă medicul dumneavoastră sau asistenta).

Cum pot să îmi administrez injecția subcutanată cu Nivestim?

1. Încercați să vă auto-injectați la aproximativ aceeași oră zilnic.
2. Scoateți cutia care conține seringă preumplută de Nivestim din frigider.
3. Scoateți din cutie tăvița blister care conține seringă preumplută. Atunci când cutia conține tăvițe blister cu mai mult de o seringă preumplută, rupeți tăvița blister care conține o seringă preumplută de-a lungul părții perforate, și introduceți restul tăvițelor blister care conțin seringi preumplute în cutie și reintroduceți cutia în frigider.
4. Deschideți tăvița blister care conține seringă preumplută prin îndepărtarea foliei de pe tăvița blister. Scoateți seringă preumplută din tăvița blister prin apucarea corpului seringii.
 - o **Nu** apucați capacul gri al acului sau tija pistonului.



Verificați seringă pentru a vă asigura că protecția acului acoperă cilindrul seringii preumplute. **Nu** împingeți apărătoarea acului peste capacul acului înainte de injectare. Acest lucru poate activa sau bloca apărătoarea acului. Dacă apărătoarea acului acoperă acul, acest lucru înseamnă că a fost activată.

Verificați dacă soluția este limpede, incoloră și practic lipsită de particule vizibile. **Nu** inspectați medicamentul prin plasticul dispozitivului de siguranță.

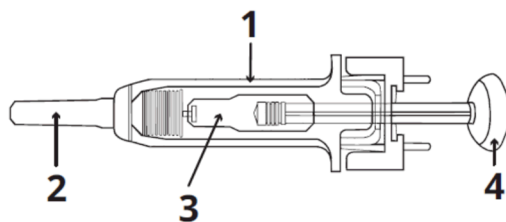
Verificați data de pe etichetă pentru a vă asigura că medicamentul nu a depășit data de expirare.

Asigurați-vă că aveți în apropiere recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite (care nu poate fi perforat).

Lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 25 °C). Aceasta va dura 15-30 minute.

- o **Nu** îndepărtați capacul acului seringii în timp ce lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei.

- **Nu agitați seringă.**



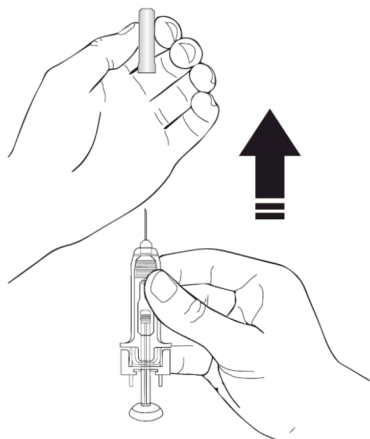
- | | |
|---|--------------------|
| 1 | Apărătoarea acului |
| 2 | Capacul acului |
| 3 | Medicament |
| 4 | Tija pistonului |

• **Nu utilizați seringă de Nivestim dacă:**

- Cutia este deschisă sau deteriorată.
- Apărătoarea acului lipsește, este detașată sau a fost activată.
- Medicamentul este tulbure sau decolorat sau lichidul are particule care plutesc în el.
- Orice parte a seringii preumplute pare crăpată sau spartă sau orice cantitate de lichid s-a scurs din seringă.
- Seringa preumplută a fost scăpată pe jos. Seringa preumplută poate fi spartă chiar dacă nu vedeți spărtura.
- Capacul acului lipsește sau nu este atașat în siguranță.
- A fost depășită data de expirare imprimată pe etichetă.

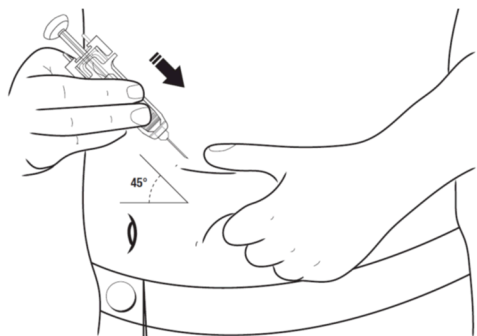
În toate cazurile de mai sus, eliminați seringă preumplută și utilizați o nouă seringă preumplută.

5. Găsiți un loc confortabil, bine luminat pentru a vă face injecția și verificați doza ce v-a fost prescrisă.
6. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
7. Țineți seringă preumplută de corpul apărătoarei acului cu capacul acului îndreptat în sus.
 - **Nu** țineți de capul pistonului, de piston sau de capacul acului.
 - **Nu** trageți pistonul înapoi în niciun moment.
 - **Nu** îndepărtați capacul acului de pe seringă preumplută până când nu sunteți pregătit să vă injectați medicamentul.
8. Scoateți capacul acului de pe seringă ținând de cilindru și trăgând capacul acului drept și la distanță de corpul dumneavoastră, cu grijă, fără să îl răsuciți. Aruncați capacul acului. **Nu** puneți din nou capacul pe ac. **Nu** împingeți pistonul, **nu** atingeți acul și **nu** agitați seringă.



9. Seringă este acum pregătită pentru utilizare. S-ar putea să observați o mică bulă de aer în seringă. Nu trebuie să îndepărtați bula de aer înainte de injectare. Injectarea soluției cu bula de aer nu este dăunătoare.

10. Stabiliți locul de injectare al Nivestim – un loc fie pe partea din față a abdomenului fie în partea din față a coapselor. Alegeți de fiecare dată un alt loc pentru injectare. **Nu** alegeți o zonă care este sensibilă, roșie, învinețită sau lezată. Curățați porțiunea de piele cu un șervețel antiseptic.
11. Ridicați cu degetele o porțiune mare de piele, având grijă să nu atingeți zona pe care ați curățat-o.
12. Cu cealaltă mână, țineți seringă preumplută ca și cum ați ține un creion. Utilizați o mișcare rapidă de tip „aruncat la țintă” pentru a introduce acul în piele la un unghi de aproximativ 45 de grade, așa cum se arată.



13. Trageți ușor pistonul înapoi pentru a verifica dacă în seringă apare sânge. Dacă observați sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc. Împingeți ușor pistonul până când întregul conținut al seringii a fost golit.
14. După injectarea soluției scoateți acul din piele.
15. Asigurați-vă că apărătoarea pentru ac acoperă acul conform instrucțiunilor de mai jos pentru o apărătoare activă pentru ac sau o apărătoare pasivă pentru ac.
16. **Nu** încercați să înlocuiți capacul acului. Aruncați seringă în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite (care nu poate fi perforat).

- Nu lăsați seringile folosite la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu aruncați **niciodată** seringile folosite în coșul obișnuit pentru deșeuri menajere.

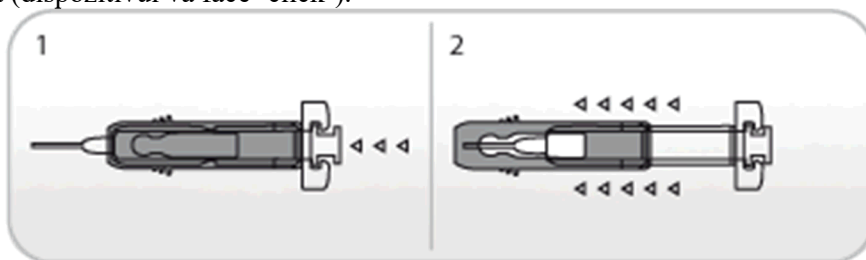
Nu uitați

Mulți oameni pot învăța să își facă singuri o injecție subcutanată, dar dacă întâmpinați o serie de dificultăți, vă rugăm să solicitați cu încredere ajutorul și sfatul medicului dumneavoastră sau pe cel al asistentei.

Utilizarea unei apărători de siguranță active pentru ac pentru Nivestim 12 MU/0,2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Seringa preumplută are atașată o apărătoare de siguranță activă pentru ac, pentru a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare. Când manipulați seringă preumplută, țineți mâinile mai jos de ac.

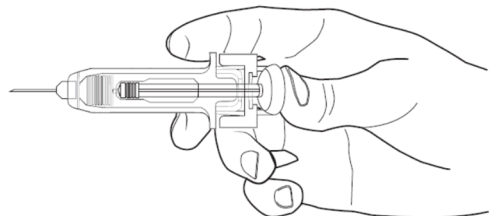
1. Efectuați injectarea folosind tehnica descrisă mai sus.
2. După ce finalizați injectarea, împingeți apărătoarea de siguranță până când acul este complet acoperit (dispozitivul va face ‘click’).



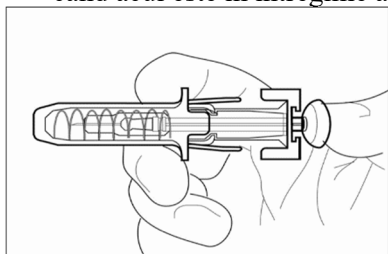
Utilizarea unei apărători de siguranță pasive pentru ac pentru Nivestim 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă și pentru Nivestim 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Seringa preumplută are atașată o apărătoare de siguranță pasivă pentru ac, pentru a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare. Când manipulați seringă preumplută, țineți mâinile mai jos de ac.

1. Efectuați injectarea folosind tehnica descrisă mai sus.
2. Apăsăți pistonul, în timp ce prindeți flanșa de deget, până când întreaga doză este administrată. Apărătoarea de siguranță pasivă pentru ac NU se va activa, cu excepția cazului în care întreaga doză a fost administrată.



3. Scoateți acul din piele, apoi dați drumul pistonului și permiteți seringii să se deplaseze până când acul este în întregime asigurat și se blochează în loc.



URMĂTOARELE INFORMAȚII SUNT DESTINATE NUMAI MEDICILOR ȘI PROFESIONIȘTILOR DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Nivestim nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile de Nivestim sunt numai de unică folosință.

Expunerea accidentală la temperaturi de înghețare până la 24 de ore nu afectează stabilitatea Nivestim. Seringile preumplute congelate pot fi decongelate și apoi păstrate la frigider pentru o utilizare ulterioară. În cazul în care expunerea a fost mai mare de 24 de ore sau congelate de mai multe ori, Nivestim nu ar trebui să fie utilizat.

Nivestim nu trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos. Filgrastimul diluat poate fi adsorbit pe sticlă și materiale plastice, cu excepția cazului când este diluat după cum se menționează mai jos.

Dacă este necesar, Nivestim poate fi diluat cu soluție de glucoză 5%. Nu se recomandă niciodată diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MU (2 µg) pe ml. Soluția trebuie examinată vizual înainte de a fi utilizată. Trebuie utilizate doar soluțiile limpezi, fără particule. Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații sub 1,5 MU (15 µg) pe ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml.

De exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 µg) trebuie administrate cu 0,2 ml soluție de albumină serică umană 200 mg/ml (20%), adăugată. Atunci când se diluează cu soluție de glucoză 5%, Nivestim este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, inclusiv PVC, poliolefină (un co-polimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

După diluare: Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării soluției perfuzabile diluate a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore, la 2 °C - 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore, la 2 °C - 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.