

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 12 MU/0,2 ml

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от инжекционния или инфузионния разтвор съдържа 60 милиона единици [MU] (600 микрограма) филграстим\*.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 12 милиона единици (MU) (120 микрограма) филграстим в 0,2 ml (0,6 mg/ml).

\* рекомбинантен метионил-гранулоцит-колониостимулиращ фактор [G-CSF], произведен чрез рекомбинантна ДНК технология от *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество/помощни вещества с известно действие: Всеки ml от разтвора съдържа 50 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен/инжекционен разтвор. (Инфузионен/инжекционен)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Филграстим е предназначен за намаляване на продължителността на неутропения и развитието на фебрилна неутропения при пациенти, лекувани с установена цитотоксична терапия за злокачествени образувания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми) и за намаляване на продължителността на неутропения при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък, за които се счита, че има риск от продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на филграстим при деца и възрастни, получаващи цитотоксична химиотерапия, са подобни.

Филграстим е предназначен за мобилизацията на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка конгенитална, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен брой неутрофили (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  и предишни тежки или повтарящи се инфекции, продължителното прилагане на филграстим е показано за увеличаване броя на неутрофилите и намаляване на разпространението и продължителността на свързани с инфекция събития.

Филграстим е показан за лечение на персистентна неутропения (при ANC по-малко или равно на  $1,0 \times 10^9/l$ ) при пациенти с напреднала HIV инфекция, за да се намали риска от бактериални инфекции, когато другите опции за третиране на неутропения не са подходящи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с филграстим трябва да бъде прилагана със съдействието на онкологичен център, който има опит в лечението с G-CSF и хематологията, и има необходимата диагностична база. Процедурите по мобилизация и афереза трябва да се извършват със съдействието на онкологично-хематологичен център с приемлив опит в тази сфера и където може да се извърши правилно мониторинг на хемапоетичните прогениторни клетки.

#### Установена цитотоксична химиотерапия

Препоръчителната доза филграстим е 0,5 MU (5 микрограма)/kg/ден. Първата доза филграстим не трябва да бъде прилагана по-малко от 24 часа след цитотоксична химиотерапия. Филграстим може да бъде прилаган като дневна подкожна инжекция или като дневна интравенозна инфузия, разреден с 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза за инфузия, приложена за 30 минути (вж. точка 6.6 за указания за разреждане).

В повечето случаи за предпочитане е подкожно прилагане. Има данни от изследване на прилагане на единична доза, че интравенозното прилагане може да скъси продължителността на ефекта. Не е ясна клиничната приложимост на тези данни към многократна доза. Изборът на начина на прилагане трябва да зависи от отделните клинични условия. В рандомизирани клинични изпитвания е използвана подкожна доза от 230 микрограма/m<sup>2</sup>/ден (от 4,0 до 8,4 микрограма/kg/ден).

Дневната доза филграстим трябва да продължи до преминаване на очаквания неутрофилен надир и до възстановяване на нормалните граници за броя на неутрофилите. Следвайки установената химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидни левкемии, продължителност на лечението за изпълнение на тези критерии се очаква да бъде до 14 дни. Следвайки индукционно и консолидационно лечение за тежка миелоидна левкемия, продължителността на лечение може да бъде значително по-дълга (до 38 дни), в зависимост от типа, дозата и разписанието на използваната цитотоксична химиотерапия.

При пациенти, получаващи цитотоксична химиотерапия, се наблюдава преходното увеличение на броя на неутрофилите обикновено между ден 1 и 2 след започване на терапията с филграстим. Все пак, за продължителен терапевтичен отговор, терапията с филграстим не трябва да се прекъсва преди преминаване на очаквания надир и преди броят на неутрофилите да възстанови нормалните си граници. Не се препоръчва преждевременно прекъсване на терапията с филграстим, преди времето на очаквания неутрофилен надир.

#### При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък

Препоръчителната стартираща доза филграстим е 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден, приложена като 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия, или 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден, приложена като непрекъсната 24-часова подкожна инфузия. Филграстим трябва да се разреди с 20 ml от 50 mg/ml (5%) глюкозен разтвор за инфузия (вж. точка 6.6).

Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-малко от 24 часа след цитотоксична химиотерапия и в рамките на 24 часа от костно-мозъчна инфузия.

След като неутрофилен надир е преминал, дневната доза филграстим трябва да се титрира съгласно неутрофилен отговор, както следва:

Брой неутрофили	Коригиране на дозата на филграстим
$>1,0 \times 10^9/l$ за 3 последователни дни	Да се намали до 0,5 MU/kg/ден
След това, ако ANC остане $>1,0 \times 10^9/l$ за 3 или повече последователни дни	Прекратете прилагането на филграстим
Ако ANC падне до $<1,0 \times 10^9/l$ по време на периода на лечение, дозата на филграстим трябва да се увеличи съгласно стъпките по-горе.	

За мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на автоложни периферни кръвни прогениторни клетки

Препоръчителната доза филграстим за РВРС мобилизация при самостоятелно използване е 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден за 24-часова непрекъсната подкожна инфузия или еднократна дневна подкожна инжекция за 5-7 последователни дни. За инфузии, филграстим трябва да се разрежи в 20 ml от 50 mg/ml (5%) глюкозен разтвор за инфузия (вж. точка 6.6). Време за левкофереза: обикновено са достатъчно една или две левкоферези на дни 5 и 6. При други условия могат да бъдат необходими допълнителни левкоферези. Дозата на филграстим трябва да се поддържа до последната левкофереза.

Препоръчителната доза на филграстим за РВРС мобилизация след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 микрограма)/kg/ден, приложена като подкожна инжекция от първия ден след завършване на химиотерапията до преминаване на очаквания неутрофилен надир и броят на неутрофилите бъде възстановен до нормални граници. Левкоферезата трябва да се проведе през периода, когато ANC нараства от  $<0,5 \times 10^9/l$  до  $>5,0 \times 10^9/l$ . За пациенти, които не са имали екстензивна химиотерапия, обикновено една левкофереза е достатъчна. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкоферези.

За мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки (РВРС) при здрави донори преди аlogenна трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки

За мобилизацията на РВРС при здрави донори, филграстим трябва да се прилага подкожно в доза 10 микрограма/kg/ден за 4-5 последователни дни. Левкоферезата трябва да започне в ден 5 и да продължи до ден 6, ако е необходимо да се съберат  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg тегло на реципиента.

При пациенти с тежка хронична неутропения

*Конгенитална неутропения:* препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 микрограма)/kg/ден подкожно, приложена като еднократна доза или като разделени дози.

*Идиопатична или циклична неутропения:* препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 микрограма)/kg/ден подкожно, приложена като еднократна доза или като разделени дози.

*Коригиране на дозата:* Филграстим трябва да се прилага ежедневно като подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне и може да се поддържа над  $1,5 \times 10^9/l$ . При получаване на отговор, трябва да бъде намерена минимална ефективна доза за поддържане на това ниво. За поддържане на адекватен брой неутрофили се изисква продължително ежедневно прилагане. След една до две седмици след лечението, началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. В последствие дозата може да се коригира индивидуално на всеки 1 до 2 седмици, за да се поддържа среден брой на неутрофилите между  $1,5 \times 10^9/l$  и  $10 \times 10^9/l$ . При пациенти с тежка инфекция може да бъде обмислена схема за по-бързо увеличаване на дозата. В клинични изпитвания, 97% от пациентите с отговор на лечението показват пълен отговор при дози

≤24 микрограма/kg/ден. Безопасността на филграстим при продължително прилагане в доза над 24 микрограма/kg/ден при пациенти с тежка хронична неутропения не е установена.

#### При пациенти с HIV инфекция

##### *За преодоляване на неутропения*

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 микрограма)/kg/ден, прилагана ежедневно като подкожна инжекция с титриране до максимум 0,4 MU (4 µg)/kg/ден до достигане и поддържане на нормален брой неутрофили (ANC >2,0 × 10<sup>9</sup>/l). В клинични изпитвания, >90% от пациентите има отговор при тези дози, достигайки обратимост на неутропенията за средно 2 дни.

При малък брой пациенти (<10%) е била необходима доза до 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден, за да се постигне обратимост на неутропенията.

##### *За поддържане на нормален брой неутрофили*

Когато се постигне преодоляване на неутропенията е необходимо да се установи минимална ефективна доза за поддържане на нормален брой неутрофили. Препоръчва се алтерниращо коригиране на началната доза с 30 MU (300 микрограма)/ден под формата на подкожна инжекция. За поддържане на броя неутрофили >2,0 × 10<sup>9</sup>/l може да се наложи допълнително коригиране на дозата, в зависимост от ANC на пациента. В клиничните изпитвания, за поддържане на ANC >2,0 × 10<sup>9</sup>/l е била необходима доза от 30 MU (300 микрограма)/ден за 1 до 7 дни седмично, като средната честота на дозиране е 3 дни седмично. Може да се изисква продължителна употреба за поддържане на ANC >2,0 × 10<sup>9</sup>/l.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

Клиничните изпитвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в напреднала възраст, но специално изследвания в тази група не са провеждани, поради което не могат да бъдат направени препоръки за дозата.

##### *Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Изпитвания на филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват, че той има подобен фармакокинетичен и фармакодинамичен профил, както този при индивиди с нормални функции. При тези условия не се налага коригиране на дозата.

*Употреба в педиатрията при тежка хронична неутропения (SCN) и онкологични заболявания*  
Шестдесет и пет процента от пациентите, включени в програмата за SCN изпитване, са били под 18 годишна възраст. Ефикасността на лечението в тази възрастова група, включваща предимно пациенти с конгенитална неутропения, е била несъмнена. Липсват различия в профилите на безопасност за педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клинични изпитвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са подобни и при възрастни, и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките относно дозировката при педиатрични пациенти са същите, както при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество/активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### *Специални предупреждения*

Филграстим не трябва да се използва за увеличаване на дозата за цитотоксична химиотерапия над установените режими на дозиране.

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка конгенитална неутропения (синдром на Kostman) с цитогенетична патология.

##### *Злокачествен растеж на клетките*

G-CSF може да засили растежа на миелоидни клетки *in vitro*, като подобни ефекти могат да бъдат наблюдавани и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността при прилагане на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или с хронична миелогенна левкемия не са установени.

При тези състояния, употребата на филграстим не е показана. Особено внимание трябва да се отдели за диференциална диагноза на бластна трансформация на хронична миелоидна левкемия от тежка миелоидна левкемия.

Във връзка с ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична AML (остра миелоидна левкемия), филграстим трябва да се прилага внимателно.

Безопасността и ефикасността на прилагането на филграстим при *новооткрити* пациенти с AML <55 години с добра цитогенетика (t(8;21), t(15;17) и inv(16)) не са установени.

##### *Други специални предпазни мерки*

Възможно е да се наложи наблюдение на костната плътност при пациенти с налична остеопороза, които са подложени на непрекъснатата терапия с филграстим за повече от 6 месеца.

Рядко (>0,01% и <0,1%) се наблюдават нежелани реакции, засягащи белия дроб, по-специално интерстициална пневмония след прилагане на G-CSF. Пациенти с анамнеза за белодробни инфилтрати или пневмония са по-рискова група. Появата на белодробни симптоми, като кашлица, треска и диспнея, във връзка с рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и нарушение на белодробната функция може да са първите признаци за респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). Прилагането на филграстим трябва да бъде прекратено и да бъде назначено подходящо лечение.

##### Специални предпазни мерки при пациенти с онкологично заболяване

###### *Левкоцитоза*

При по-малко от 5% от пациентите, получаващи филграстим в дози над 0,3 MU/kg/ден (3 µg/kg/ден) е установен брой на левкоцитите (WBC) равен или по-голям от  $100 \times 10^9/l$ . Не са съобщавани нежелани реакции, пряко свързани с тази степен на левкоцитоза. Въпреки това, поради потенциалния риск, свързан с тежка левкоцитоза, по време на лечението с филграстим трябва редовно да се проследява броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надвиши  $50 \times 10^9/l$  след очаквания надир, трябва веднага да се прекрати употребата на филграстим. Все пак, през периода на прилагане на филграстим за мобилизиране на РВРС, ако броят на левкоцитите надвиши  $>70 \times 10^9/l$ , филграстим трябва да бъде спрян или дозата да бъде намалена.

###### *Рискове, свързани с повишена доза на химиотерапия*

Необходимо е специално внимание при лечение на пациенти с висока доза химиотерапия, тъй като не е установено подобряване на крайния противотуморен ефект, а увеличаване на дозата на химиотерапевтичните вещества може да доведе до увеличаване на токсичността, включително

сърдечна, белодробна, неврологична и кожна реакции (моля, направете справка с информацията за използваните химиотерапевтични вещества).

Самостоятелното лечение с филграстим не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивна химиотерапия. Поради възможността за получаване на по-високи дози химиотерапия (напр., най-висока доза по предписаните схеми), пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно наблюдение на броя на тромбоцитите и хематокрита. Изисква се специално внимание при прилагане на едно химиотерапевтично вещество или комбинация от химиотерапевтични вещества, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Употребата на мобилизирани от филграстим РВРС показва намаляване на тежестта и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

#### *Други специални предпазни мерки*

Ефектът на филграстим при пациенти със значително намалени миелоидни прогениторни клетки не е изследван. Филграстим влияе основно на неутрофилните прекурсори, упражнявайки своя ефект чрез увеличаване броя на неутрофилите. Поради тази причина, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде намален (като такива, лекувани с продължителна радиотерапия или химиотерапия, или такива с костно-мозъчна туморна инфилтрация).

Има данни за остро или хронично отхвърляне на транспланта от реципиента (GvHD) и смъртност при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точка 5.1)

#### *Познати случаи за наследствена непоносимост към фруктоза (HFI).*

Филграстим съдържа сорбитол като помощно вещество в концентрация 50 mg/ml. Малко вероятно е в следствие на лечение само с филграстим да се влее достатъчно количество сорбитол, което да доведе до клинична значимост на засегнатите индивиди. Въпреки това, препоръчва се предпазливост в случай на HFI.

Влиянието на филграстим върху GvHD не е определено.

Увеличената хемопоеична активност на костния мозък в следствие на терапията с фактор на растежа е била свързана с преходни положителни данни при образно изследване. Това трябва да се има предвид при интерпретиране на резултати от образни изследвания на костите.

#### Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки

##### *Мобилизация*

Липсват рандомизирани проспективни сравнения при една и съща популация пациенти на двата метода, препоръчани за мобилизация (филграстим самостоятелно или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия). Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните изследвания на CD34<sup>+</sup> клетките показват, че е трудно директно сравнение между различните изпитвания. По тази причина е трудно да се препоръча оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се съобрази с общите цели на лечение за всеки индивидуален пациент.

##### *Преди прилагане на цитотоксични агенти*

Пациенти, които са били подложени на изключително дълга предшествваща миелосупресивна терапия, може да не покажат достатъчно мобилизиране на РВРС за достигане на препоръчителното минимално количество ( $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg) или ускоряване на възстановяването на тромбоцитите до същата степен.

Някои цитотоксични агенти проявяват определена токсичност към хемопоеичните прогениторни клетки и могат неблагоприятно да повлияят прогениторната мобилизация. Вещества като melphalan,

carmustine (BCNU) и carboplatin, когато са приложени за дълги периоди преди започване на прогениторната мобилизация, могат да намалят прогениторното количество. Все пак, прилагането на melphalan, carboplatin или BCNU заедно с филграстим е намерено за ефективно за прогениторната мобилизация. Когато се очаква трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки е препоръчително в началото на лечението на пациента да се планира процедура по мобилизация на стволови клетки. Изисква се особено внимание към броя на мобилизираните прогениторни клетки при тези пациенти, преди прилагане на високи дози химиотерапия. Ако количествата, измерени по посочените по-горе критерии, са недостатъчни, трябва да се обсъдят алтернативни форми на лечение, неизискващи подкрепа чрез прогениторни клетки.

#### *Оценка на количеството прогениторни клетки*

При оценка на броя прогениторни клетки, придобити от пациенти, лекувани с филграстим, е необходимо да се отдели специално внимание на метода на количествено определяне. Резултатите от броя на CD34<sup>+</sup> клетките, получени чрез поточна цитометрия, варира в зависимост от точността на използвания метод и препоръките за брой, базирани на изследвания в други лаборатории, трябва да бъдат внимателно интерпретирани.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34<sup>+</sup> клетки и степента на възстановяване на тромбоцитите след химиотерапия с високи дози показва сложна, но постоянна връзка.

Препоръките за минимално количество от  $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg са базирани на публикуван опит, водещ до адекватно хематологично възстановяване. Количества над посочените се свързват с по-бързо възстановяване, а тези под посочените, с по-бавно възстановяване.

#### Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки

Мобилизацията на РВРС няма директна клинична полза за здрави донори и следва да се обсъжда само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обсъжда само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като трябва да се отдели специално внимание на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания.

Безопасността и ефикасността на филграстим не е оценявана при здрави донори <16 години или >60 години.

При 35% от изследваните индивиди се наблюдава преходна тромбоцитопения (тромбоцити <100 × 10<sup>9</sup>/l) след прилагане на филграстим и левкофереза. Между тях е съобщено за два случая с брой на тромбоцитите <50 × 10<sup>9</sup>/l, свързани с левкоферезата.

Ако се налага прилагането на повече от една левкофереза, преди левкоферезата трябва да се отдели специално внимание на донори с брой тромбоцити <100 × 10<sup>9</sup>/l; основно, при брой тромбоцити <75 × 10<sup>9</sup>/l, не трябва да се прилага афереза.

Левкоферезата не трябва да се прилага при донори, които приемат антикоагуланти и които имат нарушения в хемостазата.

Прилагането на филграстим трябва да се прекрати или да се намали дозата, ако броят на левкоцитите се увеличи до >70 × 10<sup>9</sup>/l.

Донори, които получават G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат наблюдавани докато хематологичните показатели се възстановят до нормата.



При здрави донори се наблюдават се преходни цитогенетични промени след употреба на G-CSF. Значимостта на тези промени не е изяснена.

Дългосрочното наблюдение на безопасността на донорите продължава. Въпреки това, не може да се изключи рискът от поява на злокачествен миелоиден клон. Препоръчва се центровете на афереза да извършват системно регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки, за да се осигури дълготрайно наблюдение на безопасността.

След прилагане на G-CSF при здрави донори (и пациенти) обикновено се съобщава за случаи на асимптоматична спленомегалия и много рядко за случаи на руптура на далака. Някои случаи на руптура на далака са фатални. Поради това е необходимо внимателно наблюдение на размера на далака (напр., клинично изследване, ултразвук). Диагноза за руптура на далака трябва да се обсъжда при донори и/или пациенти с болка в горната лява част на корема или болка в горната част на рамото.

При здрави донори, белодробните нежелани реакции (хемоптиза, белодробна хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) са изключително редки в пост маркетинговия опит с други медицински продукти, съдържащи филграстим. В случай на подозирани или потвърдени белодробни нежелани реакции трябва да се обсъди спиране на лечението с филграстим и назначаване на подходящи медицински грижи.

*Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни периферни кръвни прогениторни клетки, мобилизирани с филграстим*

Текущите данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенния РВРС транспарант и реципиента са свързани с повишаване на риска от остро или хронично отхвърляне на транспланта (GvHD) при сравнение с костно-мозъчна трансплантация.

#### Специални предупреждения при пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

##### *Брой на кръвните клетки*

Броят на тромбоцитите трябва да се наблюдава внимателно, особено в първите няколко седмици от терапията с филграстим. При пациенти, при които се наблюдава тромбоцитопения, т.е. тромбоцитите са систематично  $<100 \times 10^9/l$ , е необходимо да се обсъди интермитентно прекъсване или намаляване на дозата на филграстим.

Появата на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно увеличаване на миелоидните прогениторни клетки, изискват внимателно наблюдение на клетъчния брой.

##### *Трансформация в левкемия или в миелодиспластичен синдром*

Специално внимание трябва да се обърне при диагностициране на тежки хронични неутропии, за да се разграничат от хематологични заболявания, като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечение трябва да се изследват броя на кръвните клетки с диференциален и тромбоцитен брой, и оценка на костно-мозъчната морфология и кариотип.

В хода на клиничните изпитвания на пациенти с тежка хронична неутропения, лекувани с филграстим, е установена ниска честота (прибл. 3%) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това наблюдение е било установено само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемиите са нормални усложнения на заболяването и връзката им с лечението с филграстим е несигурна. При част от пациентите, приблизително 12%, които в самото начало са имали нормално цитогенетично изследване, по-късно при рутинни повторни изследвания са установени аномалии, включително монозомия 7. Ако пациенти с тежка хронична неутропения развият аномална цитогенетика, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да се преценят внимателно; лечението с филграстим трябва да се прекрати при развитието на MDS или левкемия. До момента не е установено дали продължителното лечение на пациенти с тежка хронична неутропения води до предразположение към цитогенетични аномалии, MDS или левкемоидна трансформация. Препоръчва се извършването на регулярно морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

### *Други специални предпазни мерки*

Трябва да бъдат изключени други причини за транзиторна неутропения, като вирусни инфекции.

Увеличението на далака е директен резултат от лечението с филграстим. При тридесет и един процента (31%) от пациентите в изследваният е документирана палпарно спленомегалия.

Увеличаване на обема, измерен радиографски, се появява рано по време на терапията с филграстим и има тенденция към плато. Установено е, че намаляване на дозата забавя или спира прогресията на нарастване на далака, а при 3% от пациентите се налага спленектомия. Размерът на далака трябва да се оценява редовно. Абдоминалната палпация е достатъчна за откриване на аномално увеличение на обема на далака.

При малък брой пациенти е установена хематурия/протеинурия. За да се наблюдава това събитие е необходимо да се извършва регулярен анализ на урината.

Безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения не са установени.

### Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

#### *Брой на кръвните клетки*

Абсолютният брой неутрофили (ANC) трябва да се наблюдава внимателно, особено в първите няколко седмици от терапията с филграстим. Някои пациенти могат да отговорят много силно и със значително увеличаване на броя на неутрофилите на началната доза филграстим. Препоръчва се ежедневно измерване на ANC за първите 2-3 дни от прилагането на филграстим. След това се препоръчва измерването на ANC поне два пъти седмично за първите две седмици, след това един път седмично или еднократно на всеки две седмици по време на поддържащата терапия. По време на интермитентното дозиране с 30 MU (300 µg)/ден филграстим може да се наблюдават значителни вариации в броя на ANC на пациента. За да се определи намаляване или най-ниският брой ANC на пациент, препоръчва се да се вземат кръвни проби за анализ за измерване на ANC непосредствено преди всяка схема на лечение с филграстим.

#### *Риск, свързан с повишени дози на миелосупресивни медикаменти*

Самостоятелното лечение с филграстим не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивни медикаменти. Поради възможността за получаване на по-високи дози или по-голям брой от тези медикаменти при лечение с филграстим, пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от развитие на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно наблюдение на броя на кръвните клетки (вж. по-горе).

#### *Инфекции и онкологични заболявания, причиняващи миелосупресия*

Неутропенията може да бъде в резултат от инфилтрацията на костен мозък, причинена от опортюнистични инфекции, като *Mycobacterium avium* комплекс или злокачествени заболявания, като лимфома. При пациенти с известна костно-мозъчна инфилтрация, причинени от инфекции или злокачествено заболяване, се обсъжда адекватна терапия за лечение на основното състояние като допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропения. Влиянието на филграстим върху неутропенията поради костно-мозъчна инфилтрация в следствие на инфекция или злокачествено заболяване не е проучено добре.

### Специални предпазни мерки при сърповидно-клетъчна анемия

Съобщава се за кризи, в някои случаи фатални, при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, появили се при употребата на филграстим. Необходимо е внимание от страна на лекарите, когато се обсъжда използването на филграстим при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, и то само след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

### Помощни вещества

Nivestim съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към фруктоза, не трябва да използват този медицински продукт. Той съдържа и по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за това, т.е. по същество е „без натрий“.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Безопасността и ефикасността на филграстим, приложен в деня на миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, употребата на филграстим не се препоръчва 24 преди и в първите 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, лекувани с едновременно с филграстим и 5-Fluorouracil показват, че тежестта на неутропенията може да се усили.

Възможни взаимодействия с други хемопоеични фактори на растежа и цитокини не са проучвани в клинични изпитвания.

Тъй като литият стимулира освобождаването на неутрофили, е възможно той да усили ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било изследвано по съответния начин, няма данни да причинява вреда.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Безопасността на филграстим не е установена при бременни жени. Има съобщения в литературата за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени. От изпитвания на филграстим при плъхове и зайци не се установяват данни за тератогенност. Установена е повишена честота на загуба на ембриони при зайци, но не са наблюдавани малформации. При бременност, потенциалният риск на филграстим по отношение на фетуса трябва да бъде оценен по отношение на очакваната терапевтична полза.

Не е известно дали филграстим се екскретира в кърмата, по тази причина не се препоръчва употреба на филграстим при кърмещи жени.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

филграстим повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентът изпитва умора, трябва да се внимава при шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

По време на клинични изпитвания, с Nivestim са третирани 183 пациенти с рак и 96 здрави доброволци.

Профилът на безопасност на филграстим, наблюдаван в тези клинични изпитвания, съответства на този, съобщен за използвания референтен продукт.

Следните нежелани реакции и техните честоти са били наблюдавани при лечение с филграстим на база публикувана информация.

Оценката на нежеланите реакции се базира на следната честота:

Много чести:  $\geq 1/10$

Чести:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечести:  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$

Редки:  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$

Много редки:  $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

При групирането по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

#### **При пациенти със злокачествени заболявания**

В клиничните изпитвания, най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с филграстим в препоръчаната доза, са лека до умерена мускулна болка, появяваща при 10%, и тежка мускулно-скелетна болка при 3% от пациентите. Мускулно-скелетната болка обикновено се овладява със стандартни аналгетици. По-редки нежелани лекарствени реакции включват нарушения в отделянето на урина, предимно лека до средна дизурия.

В рандомизирани, плацебо контролирани клинични изпитвания, филграстим не повишава честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксичната химиотерапия. Нежеланите лекарствени реакции, докладвани с еднаква честота при пациенти, лекувани с филграстим химиотерапия и плацебо/химиотерапия включват гадене и повръщане, алоpecia, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожен обрив, болка в гърдите, обща слабост, болки в гърлото, запек и неспецифична болка.

При прилагане на филграстим в препоръчаните дози се наблюдава обратимо, дозо-зависимо и обикновено леко до умерено увеличаване на лактатдеhidрогеназа, алкална фосфатаза, серумна пикочна киселина и гама-глутамил трансептидаза съответно при 50%, 35%, 25% и 10% от пациентите.

Има единични съобщения за транзиторно понижаване на артериалното налягане, което не изисква клинично лечение.

Има данни за GvHD и смъртност при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точка 5.1)

Васкуларни нарушения, включително венооклузивно заболяване и нарушение обема на телесните течности, са съобщавани спорадично при пациенти, подложени на високи дози химиотерапия, последвана от автоложна костно-мозъчна трансплантация. Причинно-следствена връзка с филграстим не е установена.

В много редки случаи се съобщава за кожен васкулит при пациенти, лекувани с филграстим. Механизмът на васкулита при пациенти, получаващи филграстим, не е известен.

Съществуват единични съобщения за Sweet's syndrome (остра фебрилна дерматоза). Голяма част от пациентите, диагностицирани с този синдром, страдат от левкемия, състояние, което е свързано с Sweet's syndrome, причинно-следствена връзка с филграстим не е установена.

Наблюдавани са единични случаи на изострен ревматоиден артрит.

Рядко са съобщавани случаи на нежелани лекарствени реакции от страна на белия дроб, включващи интерстициална пневмония, белодробен оток и белодробни инфилтрати, в някои случаи водещи до белодробна недостатъчност или респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS), който може да бъде фатален (вж. точка 4.4).

Алергични реакции: При пациенти, лекувани с филграстим, са съобщени алергични реакции, включително анафилаксия, кожен обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотензия, появяващи се в началното или последващо лечение. Съобщенията са много по-чести след интравенозна употреба. В някои случаи симптомите се появяват след повторна употреба, което доказва причинно-следствена връзка. Употребата на филграстим трябва да бъде преустановена при пациенти със сериозна алергична реакция.

Съобщени са изолирани случаи на сърповидно-клетъчни кризи при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия (вж. точка 4.4).

Псевдоподагра е докладвана при пациенти с рак, лекувани с филграстим.

Системно-органична класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения в метаболизма и храненето	Много чести	Увеличена алкална фосфатаза, увеличен LDH, увеличена пикочна киселина
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Съдови нарушения	Редки	Съдови нарушения, ангиопатия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица, болки в гърлото
	Много редки	Белодробни инфилтрати
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене/повръщане
	Чести	Запек, анорексия, диария, мукозит
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Увеличен GGT
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алоpecia, кожен обрив
	Много редки	Sweet's syndrome, кожен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болка в гърдите, мускулно-скелетна болка
	Много редки	Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Уринарни нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, обща слабост
	Нечести	Неопределена болка
	Много редки	Алергична реакция

При мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки при здрави донори

Най-често срещаната нежелана лекарствена реакция е лека до умерена преходна мускулно-скелетна болка. Левкоцитоза (бели кръвни клетки (WBC)  $>50 \times 10^9/l$ ) се наблюдава при 41% от донорите и тромбоцитопения (тромбоцити  $<100 \times 10^9/l$ ) се наблюдава при 35% от донорите след филграстим и левкофереза.

Съобщава се за преходно, леко увеличение на алкалната фосфатаза, LDH, SGOT и пикочната киселина при здрави донори, получаващи филграстим; те са без клинично значение.

Обостряне на симптомите на ревматоиден артрит се наблюдават много рядко.

Симптоми, предполагащи тежки алергични реакции, са съобщавани много рядко.

По време на изпитвания върху здрави донори на RBPC се съобщава за главоболие, за което се счита, че се причинява от филграстим.

След прилагане на G-CSF при здрави донори и пациенти обикновено се съобщава за случаи на асимптоматична спленомегалия и много рядко за случаи на руптура на далака (вж. точка 4.4).

При здрави донори, белодробните нежелани реакции (хемоптиза, белодробна хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) са изключително редки в пост маркетинговия опит с други медицински продукти, съдържащи филграсим (вж. точка 4.4).

<b>Системно-органна класификация</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Засягане на далака
Нарушения в метаболизма и храненето	Чести	Увеличена алкална фосфатаза, увеличено LDH
	Нечести	Увеличен SGOT, хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Нечести	Обостряне на ревматоиден артрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Тежка алергична реакция

#### При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Съобщени са нежелани лекарствени реакции, свързани с терапията с филграсим при пациенти с SCN, като за някои честотата намалява с времето.

Най-честата нежелани лекарствени реакции, свързани с филграсим, са болка в костите и обща скелетно-мускулна болка.

Други нежелани лекарствени реакции включват увеличаване на далака, което може в много редки случаи да прогресира, и тромбоцитопения. Скоро след прилагане на филграсим се съобщава за главоболие и диария, обикновено в по-малко от 10% от пациентите. Има съобщения и за анемия и епистаксис.

Наблюдавано е преходно увеличение на пикочната киселина в серума, лактатдехидрогеназа и алкална фосфатаза без клинично значение. Наблюдавано е преходно, умерено намаляване на нивото на кръвната захар.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с лечението с филграсим и обикновено проявяващи се при <2% пациентите със SCN, са реакция на мястото на инжектиране, главоболие, хепатомегалия, болки в ставите, алоpecia, остеопороза и обрив.

При дълготрайна употреба, при 2% от пациентите със SCN се наблюдава кожен васкулит. Има редки случаи на протеинурия/хематурия.

<b>Системно-органна класификация</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия, спленомегалия
	Чести	Тромбоцитопения
	Нечести	Засягане на далака

Нарушения в метаболизма и храненето	Много чести	Намалено ниво на глюкоза в кръвта, увеличена алкална фосфатаза, увеличен LDH, хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алоpecia, кожен васкулит, болка на мястото на инжектиране, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Остеопороза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Хематурия, протеинурия

#### При пациенти с HIV

В хода на клиничните изпитвания, единствената нежелана реакция, която се свързва с приемането на филграстим, е мускулно-скелетна болка, предимно леки до умерени болки в костите и миалгия. Честотата на тези събития е сходна с тези при онкологичните пациенти.

Съобщено е увеличение на далака при <3% от пациентите, получаващи филграстим. Във всички случаи физикалната находка е лека или умерена с благоприятен клиничен ход; няма пациенти с хиперспленизъм и няма пациенти, подложени на спленектомия. Тъй като увеличението на далака е най-често срещано при пациенти с HIV инфекция и при различни степени със СПИН, връзката с филграстим е неясна.

<b>Системно-органна класификация</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Засягане на далака
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка

#### **4.9 Предозиране**

Ефектите от предозиране на филграстим не са известни.

Прекъсване на терапията с филграстим обикновено води до 50% намаление на циркулиращите неутрофили за период от 1-2 дни, с достигане на нормални нива за 1-7 дни.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: колониостимулиращ фактор, АТС код: L03AA02.

Nivestim е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира продукцията и отделянето на функционални неутрофили от костния мозък. Nivestim съдържа r-metHuG-CSF (филграстим), причиняващ значително увеличение на броя на неутрофилите в периферната кръв за 24 часа с незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да стимулира леко увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с техните базови нива; при някои от тези пациенти може да има еозинофилия или базофилия още преди лечението. Повишаване на броя на неутрофилите е дозо-зависимо при препоръчаните дози. Неутрофилите, произведени в отговор на филграстим, показват нормална или засилена функция, което е установено при тестове за хемотаксична и фагоцитна функция. След преустановяване на терапията с филграстим, броят на циркулиращите неутрофили намалява с 50% за 1-2 дни, като достига нормални стойности за 1-7 дни.

Употребата на филграстим при пациенти, подложени на цитотоксична терапия, води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим значително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна терапия за тежка миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костно-мозъчна трансплантация. Честотата на фебрилитета и документираните инфекции не намалява и двете условия. Продължителността на фебрилитета не е намалена при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък.

Употребата на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хемопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни прогениторни клетки в периферната кръв (РВРС) могат да бъдат събрани и инфузирани след високодозна цитотоксична терапия, или на мястото на, или като допълнение към костно-мозъчна трансплантация. Инфузията на РВРС ускорява хемопоеичното възстановяване, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и нуждата от тромбоцитна трансфузия.

Реципиенти на алогенни периферни кръвни прогениторни клетки, мобилизирани чрез филграстим, имат много по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително намаляване на времето за възстановяване без тромбоцитно вливане, когато се сравнява с алогенна костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване, оценяващо използването на G-CSF след алогенна костно-мозъчна трансплантация при пациенти с тежка левкемия, съобщава за увеличен риск от GvHD, свързаната с лечението смъртност (TRM) и смъртност при прилагане на G-CSF. В отделно ретроспективно международно проучване при пациенти с тежка или хронична миелогенна левкемия не се наблюдава ефект върху риска за GvHD, TRM и смъртност. Мета-анализ при изследвания на алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани изпитвания, 8 ретроспективни изследвания и 1 контролирано проучване с контролиране на състоянието не откри въздействие върху риска от тежка GvHD, хронична GvHD или смъртност при ранно лечение.

<b>Относителен риск (95% CI) за GvHD и TRM Следващо лечение с G-CSF след костно-мозъчна трансплантация</b>
--



Публикация	Период на изследване	N	Тежка, стадий II-IV GvHD	Хронична GvHD	TRM
Мета-анализ (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> Анализът обхващат изследвания, включващи BM присадка през този период; някои изследвания използват GM-CSF

<sup>b</sup> Анализът обхваща пациенти, получили BM присадка през този период

Преди алогенната РВРС трансплантация, използването на филграстим за мобилизация на РВРС при здрави донори позволява получаване на  $4 \times 10^6$  CD34+ клетки/kg телесно тегло на реципиента при по-голямата част от донорите след две левкоферези. На здравите донори се прилага подкожно доза от 10 µg/kg/ден за 4-5 последователни дни.

Употребата на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с тежка хронична неутропения (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) предизвиква трайно увеличение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с тях събития.

Употребата на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили и позволява дозиране на антивирусна и/или друга миелосупресивна терапия. Липсват данни, че пациенти с HIV инфекция, лекувани с филграстим, имат повишена HIV репликация.

Както други хематопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиране върху човешки ендотелни клетки.

Ефикасността и безопасността на Nivestim са оценени в рандомизирано, контролирано фаза III проучване при рак на гърдата. Няма съществени разлики между Nivestim и референтния продукт по отношение на продължителността на тежката неутропения и честотата на фебрилната неутропения.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При рандомизирано, отворено, контролирано със сравнителен продукт, двустранно кръстосано проучване с еднократна доза при 46 здрави доброволци показва, че фармакокинетичният профил на Nivestim е сравним с този на референтния продукт след подкожно и интравенозно приложение. Друго рандомизирано, двойно сляпо, контролирано със сравнителен продукт, двустранно кръстосано проучване с многократно приложение при 50 здрави доброволци показва, че фармакокинетичният профил на Nivestim е сравним с този на референтния продукт след подкожно приложение.

Установено е, че клирънсът на филграстим след подкожно или интравенозно приложение показва фармакокинетика от първи ред. Времето за полуелиминиране на филграстим е приблизително 3,5 часа, с клирънс приблизително 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия с филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костно-мозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарството и показва сравнимо време на полуелиминиране. Между дозата и серумните концентрации на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно, има положителна линейна корелация. След подкожно приложение в препоръчаните дози, серумните

концентрации са над 10 ng/ml за 8-16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Липсват други предклинични данни, освен тези, включени в отделните раздели на Кратка характеристика на продукта, които са с приложимо значение за лекуващия лекар.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина  
Натриев хидроксид  
Сорбитол (Е420)  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Nivestim не трябва да се разрежда с разтвори на натриев хлорид.  
Разреденият филграстим може да се адсорбира върху стъклени или пластмасови материали, освен ако е разреден с 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).  
Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

30 месеца

След разреждане: Била е демонстрирана химическа и физическа стабилност на приготвения инфузионен разтвор в периода на използване за 24 часа при 2°C-8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C-8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.  
Случайното излагане на минусови температури до 24 часа не се отразява на стабилността на Nivestim. Замразените предварително напълнени спринцовки могат да бъдат размразени и след това да се съхраняват в хладилник за бъдеща употреба. Ако експозицията е повече от 24 часа или е замразяван повече от веднъж, Nivestim НЕ трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не над 25°C) за период до 7 дни. В края на този период, продуктът не трябва да бъде поставян обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### 6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с инжекционна игла (неръждаема стомана) с протектор за иглата, съдържаща 0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор.  
Опаковки с 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Ако е необходимо, Nivestim може да се разреди с 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза.

Не се препоръчва разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 микрограма) на ml.

Разтворът трябва визуално да се прегледа преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици.

За пациенти, лекувани с филграстим с концентрации под 1,5 MU (15 микрограма) на ml, към крайната концентрация от 2 mg/ml е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA).

Пример: В краен обем за инжектиране от 20 ml, при общи дози под 30 MU (300 микрограма), филграстим трябва да се прилага с добавени 0,2 ml от 20% разтвор на човешки албумин.

При разреждане в 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза, филграстим е съвместим със стъкло и различни пластмаси, включително поливинил хлорид (PVC), полиолефин (съполимер от полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Nivestim не съдържа консерванти. С оглед на възможния риск от микробно замърсяване, спринцовките Nivestim са само за еднократна употреба. Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да бъде изхвърлен съгласно местните разпоредби.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hospira UK Limited  
Queensway  
Royal Leamington Spa  
Warwickshire CV31 3RW  
Великобритания  
Тел.: +44 (0)1926 820 820  
Факс.: +44 (0) 1926 821 049

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

08/06/2010

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 30 MU/0,5 ml

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от инжекционния или инфузионния разтвор съдържа 60 милиона единици [MU] (600 микрограма) филграстим\*.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (MU) (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (0,6 mg/ml).

\* рекомбинантен метионил-гранулоцит-колониостимулиращ фактор [G-CSF], произведен чрез рекомбинантна ДНК технология от *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество/помощни вещества с известно действие: Всеки ml от разтвора съдържа 50 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен/инжекционен разтвор. (Инфузионен/инжекционен)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Филграстим е предназначен за намаляване на продължителността на неутропения и развитието на фебрилна неутропения при пациенти, лекувани с установена цитотоксична терапия за злокачествени образувания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми) и за намаляване на продължителността на неутропения при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък, за които се счита, че има риск от продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на филграстим при деца и възрастни, получаващи цитотоксична химиотерапия, са подобни.

Филграстим е предназначен за мобилизацията на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка конгенитална, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен брой неутрофили (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  и предишни тежки или повтарящи се инфекции, продължителното прилагане на филграстим е показано за увеличаване броя на неутрофилите и намаляване на разпространението и продължителността на свързани с инфекция събития.

Филграстим е показан за лечение на персистентна неутропения (при ANC по-малко или равно на  $1,0 \times 10^9/l$ ) при пациенти с напреднала HIV инфекция, за да се намали риска от бактериални инфекции, когато другите опции за третиране на неутропения не са подходящи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с филграстим трябва да бъде прилагана със съдействието на онкологичен център, който има опит в лечението с G-CSF и хематологията, и има необходимата диагностична база. Процедурите по мобилизация и афереза трябва да се извършват със съдействието на онкологично-хематологичен център с приемлив опит в тази сфера и където може да се извърши правилно мониторинг на хемапоеичните прогениторни клетки.

#### Установена цитотоксична химиотерапия

Препоръчителната доза филграстим е 0,5 MU (5 микрограма)/kg/ден. Първата доза филграстим не трябва да бъде прилагана по-малко от 24 часа след цитотоксична химиотерапия. Филграстим може да бъде прилаган като дневна подкожна инжекция или като дневна интравенозна инфузия, разреден с 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза за инфузия, приложена за 30 минути (вж. точка 6.6 за указания за разреждане).

В повечето случаи за предпочитане е подкожно прилагане. Има данни от изследване на прилагане на единична доза, че интравенозното прилагане може да скъси продължителността на ефекта. Не е ясна клиничната приложимост на тези данни към многократна доза. Изборът на начина на прилагане трябва да зависи от отделните клинични условия. В рандомизирани клинични изпитвания е използвана подкожна доза от 230 микрограма/m<sup>2</sup>/ден (от 4,0 до 8,4 микрограма/kg/ден).

Дневната доза филграстим трябва да продължи до преминаване на очаквания неутрофилен надир и до възстановяване на нормалните граници за броя на неутрофилите. Следвайки установената химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидни левкемии, продължителност на лечението за изпълнение на тези критерии се очаква да бъде до 14 дни. Следвайки индукционно и консолидационно лечение за тежка миелоидна левкемия, продължителността на лечение може да бъде значително по-дълга (до 38 дни), в зависимост от типа, дозата и разписанието на използваната цитотоксична химиотерапия.

При пациенти, получаващи цитотоксична химиотерапия, се наблюдава преходното увеличение на броя на неутрофилите обикновено между ден 1 и 2 след започване на терапията с филграстим. Все пак, за продължителен терапевтичен отговор, терапията с филграстим не трябва да се прекъсва преди преминаване на очаквания надир и преди броят на неутрофилите да възстанови нормалните си граници. Не се препоръчва преждевременно прекъсване на терапията с филграстим, преди времето на очаквания неутрофилен надир.

#### При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък

Препоръчителната стартираща доза филграстим е 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден, приложена като 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия, или 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден, приложена като непрекъсната 24-часова подкожна инфузия. филграстим трябва да се разрежи с 20 ml от 50 mg/ml (5%) глюкозен разтвор за инфузия (вж. точка 6.6).

Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-малко от 24 часа след цитотоксична химиотерапия и в рамките на 24 часа от костно-мозъчна инфузия.

След като неутрофилен надир е преминал, дневната доза филграстим трябва да се титрира съгласно неутрофилен отговор, както следва:

Брой неутрофили	Коригиране на дозата на филграстим
>1,0 × 10 <sup>9</sup> /л за 3 последователни дни	Да се намали до 0,5 MU/kg/ден
След това, ако ANC остане >1,0 × 10 <sup>9</sup> /л за 3 или повече последователни дни	Прекратете прилагането на филграстим
Ако ANC падне до <1,0 × 10 <sup>9</sup> /л по време на периода на лечение, дозата на филграстим трябва да се увеличи съгласно стъпките по-горе.	

За мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на автоложни периферни кръвни прогениторни клетки

Препоръчителната доза филграстим за РВРС мобилизация при самостоятелно използване е 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден за 24-часова непрекъсната подкожна инфузия или еднократна дневна подкожна инжекция за 5-7 последователни дни. За инфузии, филграстим трябва да се разрежда в 20 ml от 50 mg/ml (5%) глюкозен разтвор за инфузия (вж. точка 6.6). Време за левкофереза: обикновено са достатъчно една или две левкоферези на дни 5 и 6. При други условия могат да бъдат необходими допълнителни левкоферези. Дозата на филграстим трябва да се поддържа до последната левкофереза.

Препоръчителната доза на филграстим за РВРС мобилизация след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 микрограма)/kg/ден, приложена като подкожна инжекция от първия ден след завършване на химиотерапията до преминаване на очаквания неутрофилен надир и броят на неутрофилите бъде възстановен до нормални граници. Левкоферезата трябва да се проведе през периода, когато ANC нараства от <0,5 × 10<sup>9</sup>/л до >5,0 × 10<sup>9</sup>/л. За пациенти, които не са имали екстензивна химиотерапия, обикновено една левкофереза е достатъчна. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкоферези.

За мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки (РВРС) при здрави донори преди аlogenна трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки

За мобилизацията на РВРС при здрави донори, филграстим трябва да се прилага подкожно в доза 10 микрограма/kg/ден за 4-5 последователни дни. Левкоферезата трябва да започне в ден 5 и да продължи до ден 6, ако е необходимо да се съберат 4 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> клетки/kg тегло на реципиента.

При пациенти с тежка хронична неутропения

*Конгенитална неутропения:* препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 микрограма)/kg/ден подкожно, приложена като еднократна доза или като разделени дози.

*Идиопатична или циклична неутропения:* препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 микрограма)/kg/ден подкожно, приложена като еднократна доза или като разделени дози.

*Коригиране на дозата:* Филграстим трябва да се прилага ежедневно като подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне и може да се поддържа над 1,5 × 10<sup>9</sup>/л. При получаване на отговор, трябва да бъде намерена минимална ефективна доза за поддържане на това ниво. За поддържане на адекватен брой неутрофили се изисква продължително ежедневно прилагане. След една до две седмици след лечението, началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. В последствие дозата може да се коригира индивидуално на всеки 1 до 2 седмици, за да се поддържа среден брой на неутрофилите между 1,5 × 10<sup>9</sup>/л и 10 × 10<sup>9</sup>/л. При пациенти с тежка инфекция може да бъде обмислена схема за по-бързо увеличаване на дозата. В клинични изпитвания, 97% от пациентите с отговор на лечението показват пълен отговор при дози

≤24 микрограма/kg/ден. Безопасността на филграстим при продължително прилагане в доза над 24 микрограма/kg/ден при пациенти с тежка хронична неутропения не е установена.

#### При пациенти с HIV инфекция

##### *За преодоляване на неутропения*

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 микрограма)/kg/ден, прилагана ежедневно като подкожна инжекция с титриране до максимум 0,4 MU (4 µg)/kg/ден до достигане и поддържане на нормален брой неутрофили (ANC >2,0 × 10<sup>9</sup>/l). В клинични изпитвания, >90% от пациентите има отговор при тези дози, достигайки обратимост на неутропенията за средно 2 дни.

При малък брой пациенти (<10%) е била необходима доза до 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден, за да се постигне обратимост на неутропенията.

##### *За поддържане на нормален брой неутрофили*

Когато се постигне преодоляване на неутропенията е необходимо да се установи минимална ефективна доза за поддържане на нормален брой неутрофили. Препоръчва се алтерниращо коригиране на началната доза с 30 MU (300 микрограма)/ден под формата на подкожна инжекция. За поддържане на броя неутрофили >2,0 × 10<sup>9</sup>/l може да се наложи допълнително коригиране на дозата, в зависимост от ANC на пациента. В клиничните изпитвания, за поддържане на ANC >2,0 × 10<sup>9</sup>/l е била необходима доза от 30 MU (300 микрограма)/ден за 1 до 7 дни седмично, като средната честота на дозиране е 3 дни седмично. Може да се изисква продължителна употреба за поддържане на ANC >2,0 × 10<sup>9</sup>/l.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

Клиничните изпитвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в напреднала възраст, но специално изследвания в тази група не са провеждани, поради което не могат да бъдат направени препоръки за дозата.

##### *Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Изпитвания на филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват, че той има подобен фармакокинетичен и фармакодинамичен профил, както този при индивиди с нормални функции. При тези условия не се налага коригиране на дозата.

*Употреба в педиатрията при тежка хронична неутропения (SCN) и онкологични заболявания*  
Шестдесет и пет процента от пациентите, включени в програмата за SCN изпитване, са били под 18 годишна възраст. Ефикасността на лечението в тази възрастова група, включваща предимно пациенти с конгенитална неутропения, е била несъмнена. Липсват различия в профилите на безопасност за педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клинични изпитвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са подобни и при възрастни, и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките относно дозировката при педиатрични пациенти са същите, както при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество/активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### *Специални предупреждения*

Филграстим не трябва да се използва за увеличаване на дозата за цитотоксична химиотерапия над установените режими на дозиране.

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка конгенитална неутропения (синдром на Kostman) с цитогенетична патология.

##### *Злокачествен растеж на клетките*

G-CSF може да засили растежа на миелоидни клетки *in vitro*, като подобни ефекти могат да бъдат наблюдавани и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността при прилагане на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или с хронична миелогенна левкемия не са установени.

При тези състояния, употребата на филграстим не е показана. Особено внимание трябва да се отдели за диференциална диагноза на бластна трансформация на хронична миелоидна левкемия от тежка миелоидна левкемия.

Във връзка с ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична AML (остра миелоидна левкемия), филграстим трябва да се прилага внимателно.

Безопасността и ефикасността на прилагането на филграстим при *новооткрити* пациенти с AML <55 години с добра цитогенетика (t(8;21), t(15;17) и inv(16)) не са установени.

##### *Други специални предпазни мерки*

Възможно е да се наложи наблюдение на костната плътност при пациенти с налична остеопороза, които са подложени на непрекъснатата терапия с филграстим за повече от 6 месеца.

Рядко (>0,01% и <0,1%) се наблюдават нежелани реакции, засягащи белия дроб, по-специално интерстициална пневмония след прилагане на G-CSF. Пациенти с анамнеза за белодробни инфилтрати или пневмония са по-рискова група. Появата на белодробни симптоми, като кашлица, треска и диспнея, във връзка с рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и нарушение на белодробната функция може да са първите признаци за респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). Прилагането на филграстим трябва да бъде прекратено и да бъде назначено подходящо лечение.

##### Специални предпазни мерки при пациенти с онкологично заболяване

###### *Левкоцитоза*

При по-малко от 5% от пациентите, получаващи филграстим в дози над 0,3 MU/kg/ден (3 µg/kg/ден) е установен брой на левкоцитите (WBC) равен или по-голям от  $100 \times 10^9/l$ . Не са съобщавани нежелани реакции, пряко свързани с тази степен на левкоцитоза. Въпреки това, поради потенциалния риск, свързан с тежка левкоцитоза, по време на лечението с филграстим трябва редовно да се проследява броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надвиши  $50 \times 10^9/l$  след очаквания надир, трябва веднага да се прекрати употребата на филграстим. Все пак, през периода на прилагане на филграстим за мобилизиране на РВРС, ако броят на левкоцитите надвиши  $>70 \times 10^9/l$ , филграстим трябва да бъде спрял или дозата да бъде намалена.

###### *Рискове, свързани с повишена доза на химиотерапия*

Необходимо е специално внимание при лечение на пациенти с висока доза химиотерапия, тъй като не е установено подобряване на крайния противотуморен ефект, а увеличаване на дозата на химиотерапевтичните вещества може да доведе до увеличаване на токсичността, включително

сърдечна, белодробна, неврологична и кожна реакции (моля, направете справка с информацията за използваните химиотерапевтични вещества).

Самостоятелното лечение с филграстим не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивна химиотерапия. Поради възможността за получаване на по-високи дози химиотерапия (напр., най-висока доза по предписаните схеми), пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно наблюдение на броя на тромбоцитите и хематокрита. Изисква се специално внимание при прилагане на едно химиотерапевтично вещество или комбинация от химиотерапевтични вещества, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Употребата на мобилизирани от филграстим РВРС показва намаляване на тежестта и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

#### *Други специални предпазни мерки*

Ефектът на филграстим при пациенти със значително намалени миелоидни прогениторни клетки не е изследван. филграстим влияе основно на неутрофилните прекурсори, упражнявайки своя ефект чрез увеличаване броя на неутрофилите. Поради тази причина, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде намален (като такива, лекувани с продължителна радиотерапия или химиотерапия, или такива с костно-мозъчна туморна инфилтрация).

Има данни за остро или хронично отхвърляне на транспланта от реципиента (GvHD) и смъртност при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точка 5.1)

#### *Познати случаи за наследствена непоносимост към фруктоза (HFI).*

Филграстим съдържа сорбитол като помощно вещество в концентрация 50 mg/ml. Малко вероятно е в следствие на лечение само с филграстим да се влее достатъчно количество сорбитол, което да доведе до клинична значимост на засегнатите индивиди. Въпреки това, препоръчва се предпазливост в случай на HFI.

Влиянието на филграстим върху GvHD не е определено.

Увеличената хемопоеична активност на костния мозък в следствие на терапията с фактор на растежа е била свързана с преходни положителни данни при образно изследване. Това трябва да се има предвид при интерпретиране на резултати от образни изследвания на костите.

#### Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки

##### *Мобилизация*

Липсват рандомизирани проспективни сравнения при една и съща популация пациенти на двата метода, препоръчани за мобилизация (филграстим самостоятелно или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия). Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните изследвания на CD34<sup>+</sup> клетките показват, че е трудно директно сравнение между различните изпитвания. По тази причина е трудно да се препоръча оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се съобрази с общите цели на лечение за всеки индивидуален пациент.

##### *Преди прилагане на цитотоксични агенти*

Пациенти, които са били подложени на изключително дълга предшествваща миелосупресивна терапия, може да не покажат достатъчно мобилизиране на РВРС за достигане на препоръчителното минимално количество ( $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg) или ускоряване на възстановяването на тромбоцитите до същата степен.

Някои цитотоксични агенти проявяват определена токсичност към хемопоеичните прогениторни клетки и могат неблагоприятно да повлияят прогениторната мобилизация. Вещества като melphalan,

carmustine (BCNU) и carboplatin, когато са приложени за дълги периоди преди започване на прогениторната мобилизация, могат да намалят прогениторното количество. Все пак, прилагането на melphalan, carboplatin или BCNU заедно с филграстим е намерено за ефективно за прогениторната мобилизация. Когато се очаква трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки е препоръчително в началото на лечението на пациента да се планира процедура по мобилизация на стволови клетки. Изисква се особено внимание към броя на мобилизираните прогениторни клетки при тези пациенти, преди прилагане на високи дози химиотерапия. Ако количествата, измерени по посочените по-горе критерии, са недостатъчни, трябва да се обсъдят алтернативни форми на лечение, неизискващи подкрепа чрез прогениторни клетки.

#### *Оценка на количеството прогениторни клетки*

При оценка на броя прогениторни клетки, придобити от пациенти, лекувани с филграстим, е необходимо да се отдели специално внимание на метода на количествено определяне. Резултатите от броя на CD34<sup>+</sup> клетките, получени чрез поточна цитометрия, варира в зависимост от точността на използвания метод и препоръките за брой, базирани на изследвания в други лаборатории, трябва да бъдат внимателно интерпретирани.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34<sup>+</sup> клетки и степента на възстановяване на тромбоцитите след химиотерапия с високи дози показва сложна, но постоянна връзка.

Препоръките за минимално количество от  $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg са базирани на публикуван опит, водещ до адекватно хематологично възстановяване. Количества над посочените се свързват с по-бързо възстановяване, а тези под посочените, с по-бавно възстановяване.

#### Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки

Мобилизацията на РВРС няма директна клинична полза за здрави донори и следва да се обсъжда само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обсъжда само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като трябва да се отдели специално внимание на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания.

Безопасността и ефикасността на филграстим не е оценявана при здрави донори <16 години или >60 години.

При 35% от изследваните индивиди се наблюдава преходна тромбоцитопения (тромбоцити <100 × 10<sup>9</sup>/l) след прилагане на филграстим и левкофереза. Между тях е съобщено за два случая с брой на тромбоцитите <50 × 10<sup>9</sup>/l, свързани с левкоферезата.

Ако се налага прилагането на повече от една левкофереза, преди левкоферезата трябва да се отдели специално внимание на донори с брой тромбоцити <100 × 10<sup>9</sup>/l; основно, при брой тромбоцити <75 × 10<sup>9</sup>/l, не трябва да се прилага афереза.

Левкоферезата не трябва да се прилага при донори, които приемат антикоагуланти и които имат нарушения в хемостазата.

Прилагането на филграстим трябва да се прекрати или да се намали дозата, ако броят на левкоцитите се увеличи до >70 × 10<sup>9</sup>/l.

Донори, които получават G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат наблюдавани докато хематологичните показатели се възстановят до нормата.

При здрави донори се наблюдават се преходни цитогенетични промени след употреба на G-CSF. Значимостта на тези промени не е изяснена.

Дългосрочното наблюдение на безопасността на донорите продължава. Въпреки това, не може да се изключи рискът от поява на злокачествен миелоиден клон. Препоръчва се центровете на афереза да извършват системно регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки, за да се осигури дълготрайно наблюдение на безопасността.

След прилагане на G-CSF при здрави донори (и пациенти) обикновено се съобщава за случаи на асимптоматична спленомегалия и много рядко за случаи на руптура на далака. Някои случаи на руптура на далака са фатални. Поради това е необходимо внимателно наблюдение на размера на далака (напр., клинично изследване, ултразвук). Диагноза за руптура на далака трябва да се обсъжда при донори и/или пациенти с болка в горната лява част на корема или болка в горната част на рамото.

При здрави донори, белодробните нежелани реакции (хемоптиза, белодробна хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) са изключително редки в пост маркетинговия опит с други медицински продукти, съдържащи филграстим. В случай на подозирани или потвърдени белодробни нежелани реакции трябва да се обсъди спиране на лечението с филграстим и назначаване на подходящи медицински грижи.

*Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни периферни кръвни прогениторни клетки, мобилизирани с филграстим*

Текущите данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенния РВРС транспарант и реципиента са свързани с повишаване на риска от остро или хронично отхвърляне на транспланта (GvHD) при сравнение с костно-мозъчна трансплантация.

#### Специални предупреждения при пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

##### *Брой на кръвните клетки*

Броят на тромбоцитите трябва да се наблюдава внимателно, особено в първите няколко седмици от терапията с филграстим. При пациенти, при които се наблюдава тромбоцитопения, т.е. тромбоцитите са систематично  $<100 \times 10^9/l$ , е необходимо да се обсъди интермитентно прекъсване или намаляване на дозата на филграстим.

Появата на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно увеличаване на миелоидните прогениторни клетки, изискват внимателно наблюдение на клетъчния брой.

##### *Трансформация в левкемия или в миелодиспластичен синдром*

Специално внимание трябва да се обърне при диагностициране на тежки хронични неутропении, за да се разграничат от хематологични заболявания, като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечение трябва да се изследват броя на кръвните клетки с диференциален и тромбоцитен брой, и оценка на костно-мозъчната морфология и кариотип.

В хода на клиничните изпитвания на пациенти с тежка хронична неутропения, лекувани с филграстим, е установена ниска честота (прибл. 3%) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това наблюдение е било установено само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемиите са нормални усложнения на заболяването и връзката им с лечението с филграстим е несигурна. При част от пациентите, приблизително 12%, които в самото начало са имали нормално цитогенетично изследване, по-късно при рутинни повторни изследвания са установени аномалии, включително монозомия 7. Ако пациенти с тежка хронична неутропения развият аномална цитогенетика, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да се преценят внимателно; лечението с филграстим трябва да се прекрати при развитието на MDS или левкемия. До момента не е установено дали продължителното лечение на пациенти с тежка хронична неутропения води до предразположение към цитогенетични аномалии, MDS или левкемоидна трансформация. Препоръчва се извършването на регулярно морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

### *Други специални предпазни мерки*

Трябва да бъдат изключени други причини за транзиторна неутропения, като вирусни инфекции.

Увеличението на далака е директен резултат от лечението с филграстим. При тридесет и един процента (31%) от пациентите в изследваният е документирана палпарно спленомегалия.

Увеличаване на обема, измерен радиографски, се появява рано по време на терапията с филграстим и има тенденция към плато. Установено е, че намаляване на дозата забавя или спира прогресията на нарастване на далака, а при 3% от пациентите се налага спленектомия. Размерът на далака трябва да се оценява редовно. Абдоминалната палпация е достатъчна за откриване на аномално увеличение на обема на далака.

При малък брой пациенти е установена хематурия/протеинурия. За да се наблюдава това събитие е необходимо да се извършва регулярен анализ на урината.

Безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения не са установени.

### Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

#### *Брой на кръвните клетки*

Абсолютният брой неутрофили (ANC) трябва да се наблюдава внимателно, особено в първите няколко седмици от терапията с филграстим. Някои пациенти могат да отговорят много силно и със значително увеличаване на броя на неутрофилите на началната доза филграстим. Препоръчва се ежедневно измерване на ANC за първите 2-3 дни от прилагането на филграстим. След това се препоръчва измерването на ANC поне два пъти седмично за първите две седмици, след това един път седмично или еднократно на всеки две седмици по време на поддържащата терапия. По време на интермитентното дозиране с 30 MU (300 µg)/ден филграстим може да се наблюдават значителни вариации в броя на ANC на пациента. За да се определи намаляване или най-ниският брой ANC на пациент, препоръчва се да се вземат кръвни проби за анализ за измерване на ANC непосредствено преди всяка схема на лечение с филграстим.

#### *Риск, свързан с повишени дози на миелосупресивни медикаменти*

Самостоятелното лечение с филграстим не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивни медикаменти. Поради възможността за получаване на по-високи дози или по-голям брой от тези медикаменти при лечение с филграстим, пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от развитие на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно наблюдение на броя на кръвните клетки (вж. по-горе).

#### *Инфекции и онкологични заболявания, причиняващи миелосупресия*

Неутропенията може да бъде в резултат от инфилтрацията на костен мозък, причинена от опортюнистични инфекции, като *Mycobacterium avium* комплекс или злокачествени заболявания, като лимфома. При пациенти с известна костно-мозъчна инфилтрация, причинени от инфекции или злокачествено заболяване, се обсъжда адекватна терапия за лечение на основното състояние като допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропения. Влиянието на филграстим върху неутропенията поради костно-мозъчна инфилтрация в следствие на инфекция или злокачествено заболяване не е проучено добре.

### Специални предпазни мерки при сърповидно-клетъчна анемия

Съобщава се за кризи, в някои случаи фатални, при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, появили се при употребата на филграстим. Необходимо е внимание от страна на лекарите, когато се обсъжда използването на филграстим при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, и то само след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

### Помощни вещества

Nivestim съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към фруктоза, не трябва да използват този медицински продукт. Той съдържа и по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за това, т.е. по същество е „без натрий“.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Безопасността и ефикасността на филграстим, приложен в деня на миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, употребата на филграстим не се препоръчва 24 преди и в първите 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, лекувани с едновременно с филграстим и 5-Fluorouracil показват, че тежестта на неутропенията може да се усили.

Възможни взаимодействия с други хемопоеични фактори на растежа и цитокини не са проучвани в клинични изпитвания.

Тъй като литият стимулира освобождаването на неутрофили, е възможно той да усили ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било изследвано по съответния начин, няма данни да причинява вреда.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Безопасността на филграстим не е установена при бременни жени. Има съобщения в литературата за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени. От изпитвания на филграстим при плъхове и зайци не се установяват данни за тератогенност. Установена е повишена честота на загуба на ембриони при зайци, но не са наблюдавани малформации. При бременност, потенциалният риск на филграстим по отношение на фетуса трябва да бъде оценен по отношение на очакваната терапевтична полза.

Не е известно дали филграстим се екскретира в кърмата, по тази причина не се препоръчва употреба на филграстим при кърмещи жени.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Филграстим повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентът изпитва умора, трябва да се внимава при шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

По време на клинични изпитвания, с Nivestim са третирани 183 пациенти с рак и 96 здрави доброволци.

Профилът на безопасност на филграстим, наблюдаван в тези клинични изпитвания, съответства на този, съобщен за използвания референтен продукт.

Следните нежелани реакции и техните честоти са били наблюдавани при лечение с филграстим на база публикувана информация.

Оценката на нежеланите реакции се базира на следната честота:

Много чести:  $\geq 1/10$

Чести:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечести:  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$

Редки:  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$

Много редки:  $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

При групирането по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

При пациенти със злокачествени заболявания

В клиничните изпитвания, най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с филграстим в препоръчаната доза, са лека до умерена мускулна болка, появяваща при 10%, и тежка мускулно-скелетна болка при 3% от пациентите. Мускулно-скелетната болка обикновено се овладява със стандартни аналгетици. По-редки нежелани лекарствени реакции включват нарушения в отделянето на урина, предимно лека до средна дизурия.

В рандомизирани, плацебо контролирани клинични изпитвания, филграстим не повишава честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксичната химиотерапия. Нежеланите лекарствени реакции, докладвани с еднаква честота при пациенти, лекувани с филграстим химиотерапия и плацебо/химиотерапия включват гадене и повръщане, алоpecia, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожен обрив, болка в гърдите, обща слабост, болки в гърлото, запек и неспецифична болка.

При прилагане на филграстим в препоръчаните дози се наблюдава обратимо, дозо-зависимо и обикновено леко до умерено увеличаване на лактатдеhidрогеназа, алкална фосфатаза, серумна пикочна киселина и гама-глутамил трансептидаза съответно при 50%, 35%, 25% и 10% от пациентите.

Има единични съобщения за транзиторно понижаване на артериалното налягане, което не изисква клинично лечение.

Има данни за GvHD и смъртност при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точка 5.1)

Васкуларни нарушения, включително венооклузивно заболяване и нарушение обема на телесните течности, са съобщавани спорадично при пациенти, подложени на високи дози химиотерапия, последвана от автоложна костно-мозъчна трансплантация. Причинно-следствена връзка с филграстим не е установена.

В много редки случаи се съобщава за кожен васкулит при пациенти, лекувани с филграстим. Механизмът на васкулита при пациенти, получаващи филграстим, не е известен.

Съществуват единични съобщения за Sweet's syndrome (остра фебрилна дерматоза). Голяма част от пациентите, диагностицирани с този синдром, страдат от левкемия, състояние, което е свързано с Sweet's syndrome, причинно-следствена връзка с филграстим не е установена.

Наблюдавани са единични случаи на изострен ревматоиден артрит.

Рядко са съобщавани случаи на нежелани лекарствени реакции от страна на белия дроб, включващи интерстициална пневмония, белодробен оток и белодробни инфилтрати, в някои случаи водещи до белодробна недостатъчност или респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS), който може да бъде фатален (вж. точка 4.4).

Алергични реакции: При пациенти, лекувани с филграстим, са съобщени алергични реакции, включително анафилаксия, кожен обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотензия, появяващи се в началното или последващо лечение. Съобщенията са много по-чести след интравенозна употреба. В някои случаи симптомите се появяват след повторна употреба, което доказва причинно-следствена връзка. Употребата на филграстим трябва да бъде преустановена при пациенти със сериозна алергична реакция.

Съобщени са изолирани случаи на сърповидно-клетъчни кризи при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия (вж. точка 4.4).

Псевдоподагра е докладвана при пациенти с рак, лекувани с филграстим.

Системно-органична класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения в метаболизма и храненето	Много често	Увеличена алкална фосфатаза, увеличен LDH, увеличена пикочна киселина
Нарушения на нервната система	Често	Главоболие
Съдови нарушения	Редки	Съдови нарушения, ангиопатия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Често	Кашлица, болки в гърлото
	Много редки	Белодробни инфилтрати
Стомашно-чревни нарушения	Много често	Гадене/повръщане
	Често	Запек, анорексия, диария, мукозит
Хепатобилиарни нарушения	Много често	Увеличен GGT
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Често	Алоpecia, кожен обрив
	Много редки	Sweet's syndrome, кожен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много често	Болка в гърдите, мускулно-скелетна болка
	Много редки	Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Уринарни нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Често	Умора, обща слабост
	Нечесто	Неопределена болка
	Много редки	Алергична реакция

При мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки при здрави донори

Най-често срещаната нежелана лекарствена реакция е лека до умерена преходна мускулно-скелетна болка. Левкоцитоза (бели кръвни клетки (WBC)  $>50 \times 10^9/l$ ) се наблюдава при 41% от донорите и тромбоцитопения (тромбоцити  $<100 \times 10^9/l$ ) се наблюдава при 35% от донорите след филграстим и левкофереза.

Съобщава се за преходно, леко увеличение на алкалната фосфатаза, LDH, SGOT и пикочната киселина при здрави донори, получаващи филграстим; те са без клинично значение.

Обостряне на симптомите на ревматоиден артрит се наблюдават много рядко.

Симптоми, предполагащи тежки алергични реакции, са съобщавани много рядко.

По време на изпитвания върху здрави донори на RBPC се съобщава за главоболие, за което се счита, че се причинява от филграстим.

След прилагане на G-CSF при здрави донори и пациенти обикновено се съобщава за случаи на асимптоматична спленомегалия и много рядко за случаи на руптура на далака (вж. точка 4.4).



При здрави донори, белодробните нежелани реакции (хемоптиза, белодробна хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) са изключително редки в пост маркетинговия опит с други медицински продукти, съдържащи филграсим (вж. точка 4.4).

<b>Системно-органна класификация</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Засягане на далака
Нарушения в метаболизма и храненето	Чести	Увеличена алкална фосфатаза, увеличено LDH
	Нечести	Увеличен SGOT, хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Нечести	Обостряне на ревматоиден артрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Тежка алергична реакция

#### При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Съобщени са нежелани лекарствени реакции, свързани с терапията с филграсим при пациенти с SCN, като за някои честотата намалява с времето.

Най-честата нежелани лекарствени реакции, свързани с филграсим, са болка в костите и обща скелетно-мускулна болка.

Други нежелани лекарствени реакции включват увеличаване на далака, което може в много редки случаи да прогресира, и тромбоцитопения. Скоро след прилагане на филграсим се съобщава за главоболие и диария, обикновено в по-малко от 10% от пациентите. Има съобщения и за анемия и епистаксис.

Наблюдавано е преходно увеличение на пикочната киселина в серума, лактатдехидрогеназа и алкална фосфатаза без клинично значение. Наблюдавано е преходно, умерено намаляване на нивото на кръвната захар.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с лечението с филграсим и обикновено проявяващи се при <2% пациентите със SCN, са реакция на мястото на инжектиране, главоболие, хепатомегалия, болки в ставите, алоpecia, остеопороза и обрив.

При дълготрайна употреба, при 2% от пациентите със SCN се наблюдава кожен васкулит. Има редки случаи на протеинурия/хематурия.

<b>Системно-органна класификация</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия, спленомегалия
	Чести	Тромбоцитопения
	Нечести	Засягане на далака

Нарушения в метаболизма и храненето	Много чести	Намалено ниво на глюкоза в кръвта, увеличена алкална фосфатаза, увеличен LDH, хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алоpecia, кожен васкулит, болка на мястото на инжектиране, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Остеопороза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Хематурия, протеинурия

#### При пациенти с HIV

В хода на клиничните изпитвания, единствената нежелана реакция, която се свързва с приемането на филграстим, е мускулно-скелетна болка, предимно леки до умерени болки в костите и миалгия. Честотата на тези събития е сходна с тези при онкологичните пациенти.

Съобщено е увеличение на далака при <3% от пациентите, получаващи филграстим. Във всички случаи физикалната находка е лека или умерена с благоприятен клиничен ход; няма пациенти с хиперспленизъм и няма пациенти, подложени на спленектомия. Тъй като увеличението на далака е най-често срещано при пациенти с HIV инфекция и при различни степени със СПИН, връзката с филграстим е неясна.

<b>Системно-органна класификация</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Засягане на далака
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка

#### **4.9 Предозиране**

Ефектите от предозиране на филграстим не са известни.

Прекъсване на терапията с филграстим обикновено води до 50% намаление на циркулиращите неутрофили за период от 1-2 дни, с достигане на нормални нива за 1-7 дни.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: колонистимулиращ фактор, АТС код: L03AA02.

Nivestim е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира продукцията и отделянето на функционални неутрофили от костния мозък. Nivestim съдържа r-metHuG-CSF (филграстим), причиняващ значително увеличение на броя на неутрофилите в периферната кръв за 24 часа с незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да стимулира леко увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с техните базови нива; при някои от тези пациенти може да има еозинофилия или базофилия още преди лечението. Повишаване на броя на неутрофилите е дозо-зависимо при препоръчаните дози. Неутрофилите, произведени в отговор на филграстим, показват нормална или засилена функция, което е установено при тестове за хемотаксична и фагоцитна функция. След преустановяване на терапията с филграстим, броят на циркулиращите неутрофили намалява с 50% за 1-2 дни, като достига нормални стойности за 1-7 дни.

Употребата на филграстим при пациенти, подложени на цитотоксична терапия, води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим значително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна терапия за тежка миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костно-мозъчна трансплантация. Честотата на фебрилитета и документираните инфекции не намалява и двете условия. Продължителността на фебрилитета не е намалена при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък.

Употребата на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хемопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни прогениторни клетки в периферната кръв (РВРС) могат да бъдат събрани и инфузирани след високодозна цитотоксична терапия, или на мястото на, или като допълнение към костно-мозъчна трансплантация. Инфузията на РВРС ускорява хемопоеичното възстановяване, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и нуждата от тромбоцитна трансфузия.

Реципиенти на алогенни периферни кръвни прогениторни клетки, мобилизирани чрез филграстим, имат много по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително намаляване на времето за възстановяване без тромбоцитно вливане, когато се сравнява с алогенна костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване, оценяващо използването на G-CSF след алогенна костно-мозъчна трансплантация при пациенти с тежка левкемия, съобщава за увеличен риск от GvHD, свързаната с лечението смъртност (TRM) и смъртност при прилагане на G-CSF. В отделно ретроспективно международно проучване при пациенти с тежка или хронична миелогенна левкемия не се наблюдава ефект върху риска за GvHD, TRM и смъртност. Мета-анализ при изследвания на алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани изпитвания, 8 ретроспективни изследвания и 1 контролирано проучване с контролиране на състоянието не откри въздействие върху риска от тежка GvHD, хронична GvHD или смъртност при ранно лечение.

<b>Относителен риск (95% CI) за GvHD и TRM Следващо лечение с G-CSF след костно-мозъчна трансплантация</b>					
<b>Публикация</b>	<b>Период на изследване</b>	<b>N</b>	<b>Тежка, стадий II-IV GvHD</b>	<b>Хронична GvHD</b>	<b>TRM</b>
Мета-анализ (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> Анализът обхваща изследвания, включващи ВМ присадка през този период; някои изследвания използват GM-CSF

<sup>b</sup> Анализът обхваща пациенти, получили ВМ присадка през този период

Преди алогенната РВРС трансплантация, използването на филграстим за мобилизация на РВРС при здрави донори позволява получаване на  $4 \times 10^6$  CD34+ клетки/kg телесно тегло на реципиента при по-голямата част от донорите след две левкоферези. На здравите донори се прилага подкожно доза от 10 µg/kg/ден за 4-5 последователни дни.

Употребата на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с тежка хронична неутропения (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) предизвиква трайно увеличение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с тях събития.

Употребата на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили и позволява дозиране на антивирусна и/или друга миелосупресивна терапия. Липсват данни, че пациенти с HIV инфекция, лекувани с филграстим, имат повишена HIV репликация.

Както други хематопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиране върху човешки ендотелни клетки.

Ефикасността и безопасността на Nivestim са оценени в рандомизирано, контролирано фаза III проучване при рак на гърдата. Няма съществени разлики между Nivestim и референтния продукт по отношение на продължителността на тежката неутропения и честотата на фебрилната неутропения.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При рандомизирано, отворено, контролирано със сравнителен продукт, двустранно кръстосано проучване с еднократна доза при 46 здрави доброволци показва, че фармакокинетичният профил на Nivestim е сравним с този на референтния продукт след подкожно и интравенозно приложение. Друго рандомизирано, двойно сляпо, контролирано със сравнителен продукт, двустранно кръстосано проучване с многократно приложение при 50 здрави доброволци показва, че фармакокинетичният профил на Nivestim е сравним с този на референтния продукт след подкожно приложение.

Установено е, че клирънсът на филграстим след подкожно или интравенозно приложение показва фармакокинетика от първи ред. Времето за полуелиминиране на филграстим е приблизително 3,5 часа, с клирънс приблизително 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия с филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костно-мозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарството и показва сравнимо време на полуелиминиране. Между дозата и серумните концентрации на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно,

има положителна линейна корелация. След подкожно приложение в препоръчаните дози, серумните концентрации са над 10 ng/ml за 8-16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Липсват други предклинични данни, освен тези, включени в отделните раздели на Кратка характеристика на продукта, които са с приложимо значение за лекуващия лекар.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ледена оцетна киселина  
Натриев хидроксид  
Сорбитол (E420)  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Nivestim не трябва да се разрежда с разтвори на натриев хлорид.  
Разреденият филграстим може да се адсорбира върху стъклени или пластмасови материали, освен ако е разреден с 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).  
Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца

След разреждане: Била е демонстрирана химическа и физическа стабилност на приготвения инфузионен разтвор в периода на използване за 24 часа при 2°C-8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C-8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.  
Случайното излагане на минусови температури до 24 часа не се отразява на стабилността на Nivestim. Замразените предварително напълнени спринцовки могат да бъдат размразени и след това да се съхраняват в хладилник за бъдеща употреба. Ако експозицията е повече от 24 часа или е замразяван повече от веднъж, Nivestim HE трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не над 25°C) за период до 7 дни. В края на този период, продуктът не трябва да бъде поставян обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Данни за опаковката**

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с инжекционна игла (неръждаема стомана) с протектор за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор.

Опаковки с 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Ако е необходимо, Nivestim може да се разрези с 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза.

Не се препоръчва разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 микрограма) на ml.

Разтворът трябва визуално да се прегледа преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици.

За пациенти, лекувани с филграстим с концентрации под 1,5 MU (15 микрограма) на ml, към крайната концентрация от 2 mg/ml е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA).

Пример: В краен обем за инжектиране от 20 ml, при общи дози под 30 MU (300 микрограма), филграстим трябва да се прилага с добавени 0,2 ml от 20% разтвор на човешки албумин.

При разреждане в 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза, филграстим е съвместим със стъкло и различни пластмаси, включително поливинил хлорид (PVC), полиолефин (съполимер от полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Nivestim не съдържа консерванти. С оглед на възможния риск от микробно замърсяване, спринцовките Nivestim са само за еднократна употреба. Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да бъде изхвърлен съгласно местните разпоредби.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hospira UK Limited  
Queensway  
Royal Leamington Spa  
Warwickshire CV31 3RW  
Великобритания  
Тел.: +44 (0)1926 820 820  
Факс.: +44 (0) 1926 821 049

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

08/06/2010

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 48 MU/0,5 ml

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от инжекционния или инфузионния разтвор съдържа 96 милиона единици [MU] (960 микрограма) филграстим\*.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (MU) (480 микрограма) филграстим в 0,5 ml (0,96 mg/ml).

\* рекомбинантен метионил-гранулоцит-колониостимулиращ фактор [G-CSF], произведен чрез рекомбинантна ДНК технология от *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество/помощни вещества с известно действие: Всеки ml от разтвора съдържа 50 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен/инжекционен разтвор. (Инфузионен/инжекционен)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Филграстим е предназначен за намаляване на продължителността на неутропения и развитието на фебрилна неутропения при пациенти, лекувани с установена цитотоксична терапия за злокачествени образувания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми) и за намаляване на продължителността на неутропения при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък, за които се счита, че има риск от продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на филграстим при деца и възрастни, получаващи цитотоксична химиотерапия, са подобни.

Филграстим е предназначен за мобилизацията на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка конгенитална, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен брой неутрофили (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  и предишни тежки или повтарящи се инфекции, продължителното прилагане на филграстим е показано за увеличаване броя на неутрофилите и намаляване на разпространението и продължителността на свързани с инфекция събития.

Филграстим е показан за лечение на персистентна неутропения (при ANC по-малко или равно на  $1,0 \times 10^9/l$ ) при пациенти с напреднала HIV инфекция, за да се намали риска от бактериални инфекции, когато другите опции за третиране на неутропения не са подходящи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение



Терапията с филграстим трябва да бъде прилагана със съдействието на онкологичен център, който има опит в лечението с G-CSF и хематологията, и има необходимата диагностична база. Процедурите по мобилизация и афереза трябва да се извършват със съдействието на онкологично-хематологичен център с приемлив опит в тази сфера и където може да се извърши правилно мониторинг на хемапоеичните прогениторни клетки.

#### Установена цитотоксична химиотерапия

Препоръчителната доза филграстим е 0,5 MU (5 микрограма)/kg/ден. Първата доза филграстим не трябва да бъде прилагана по-малко от 24 часа след цитотоксична химиотерапия. Филграстим може да бъде прилаган като дневна подкожна инжекция или като дневна интравенозна инфузия, разреден с 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза за инфузия, приложена за 30 минути (вж. точка 6.6 за указания за разреждане).

В повечето случаи за предпочитане е подкожно прилагане. Има данни от изследване на прилагане на единична доза, че интравенозното прилагане може да скъси продължителността на ефекта. Не е ясна клиничната приложимост на тези данни към многократна доза. Изборът на начина на прилагане трябва да зависи от отделните клинични условия. В рандомизирани клинични изпитвания е използвана подкожна доза от 230 микрограма/m<sup>2</sup>/ден (от 4,0 до 8,4 микрограма/kg/ден).

Дневната доза филграстим трябва да продължи до преминаване на очаквания неутрофилен надир и до възстановяване на нормалните граници за броя на неутрофилите. Следвайки установената химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидни левкемии, продължителност на лечението за изпълнение на тези критерии се очаква да бъде до 14 дни. Следвайки индукционно и консолидационно лечение за тежка миелоидна левкемия, продължителността на лечение може да бъде значително по-дълга (до 38 дни), в зависимост от типа, дозата и разписанието на използваната цитотоксична химиотерапия.

При пациенти, получаващи цитотоксична химиотерапия, се наблюдава преходното увеличение на броя на неутрофилите обикновено между ден 1 и 2 след започване на терапията с филграстим. Все пак, за продължителен терапевтичен отговор, терапията с филграстим не трябва да се прекъсва преди преминаване на очаквания надир и преди броят на неутрофилите да възстанови нормалните си граници. Не се препоръчва преждевременно прекъсване на терапията с филграстим, преди времето на очаквания неутрофилен надир.

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък  
Препоръчителната стартираща доза филграстим е 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден, приложена като 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия, или 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден, приложена като непрекъсната 24-часова подкожна инфузия. филграстим трябва да се разрези с 20 ml от 50 mg/ml (5%) глюкозен разтвор за инфузия (вж. точка 6.6).

Първата доза филграстим не трябва да се прилага по-малко от 24 часа след цитотоксична химиотерапия и в рамките на 24 часа от костно-мозъчна инфузия.

След като неутрофилен надир е преминал, дневната доза филграстим трябва да се титрира съгласно неутрофилен отговор, както следва:

Брой неутрофили	Коригиране на дозата на филграстим
>1,0 × 10 <sup>9</sup> /л за 3 последователни дни	Да се намали до 0,5 MU/kg/ден
След това, ако ANC остане >1,0 × 10 <sup>9</sup> /л за 3 или повече последователни дни	Прекратете прилагането на филграстим
Ако ANC падне до <1,0 × 10 <sup>9</sup> /л по време на периода на лечение, дозата на филграстим трябва да се увеличи съгласно стъпките по-горе.	

За мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на автоложни периферни кръвни прогениторни клетки

Препоръчителната доза филграстим за РВРС мобилизация при самостоятелно използване е 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден за 24-часова непрекъсната подкожна инфузия или еднократна дневна подкожна инжекция за 5-7 последователни дни. За инфузии, филграстим трябва да се разрежи в 20 ml от 50 mg/ml (5%) глюкозен разтвор за инфузия (вж. точка 6.6). Време за левкофереза: обикновено са достатъчно една или две левкоферези на дни 5 и 6. При други условия могат да бъдат необходими допълнителни левкоферези. Дозата на филграстим трябва да се поддържа до последната левкофереза.

Препоръчителната доза на филграстим за РВРС мобилизация след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 микрограма)/kg/ден, приложена като подкожна инжекция от първия ден след завършване на химиотерапията до преминаване на очаквания неутрофилен надир и броят на неутрофилите бъде възстановен до нормални граници. Левкоферезата трябва да се проведе през периода, когато ANC нараства от <0,5 × 10<sup>9</sup>/л до >5,0 × 10<sup>9</sup>/л. За пациенти, които не са имали екстензивна химиотерапия, обикновено една левкофереза е достатъчна. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкоферези.

За мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки (РВРС) при здрави донори преди аlogenна трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки

За мобилизацията на РВРС при здрави донори, филграстим трябва да се прилага подкожно в доза 10 микрограма/kg/ден за 4-5 последователни дни. Левкоферезата трябва да започне в ден 5 и да продължи до ден 6, ако е необходимо да се съберат 4 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> клетки/kg тегло на реципиента.

При пациенти с тежка хронична неутропения

*Конгенитална неутропения:* препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 микрограма)/kg/ден подкожно, приложена като еднократна доза или като разделени дози.

*Идиопатична или циклична неутропения:* препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 микрограма)/kg/ден подкожно, приложена като еднократна доза или като разделени дози.

*Коригиране на дозата:* Филграстим трябва да се прилага ежедневно като подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне и може да се поддържа над 1,5 × 10<sup>9</sup>/л. При получаване на отговор, трябва да бъде намерена минимална ефективна доза за поддържане на това ниво. За поддържане на адекватен брой неутрофили се изисква продължително ежедневно прилагане. След една до две седмици след лечението, началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. В последствие дозата може да се коригира индивидуално на всеки 1 до 2 седмици, за да се поддържа среден брой на неутрофилите между 1,5 × 10<sup>9</sup>/л и 10 × 10<sup>9</sup>/л. При пациенти с тежка инфекция може да бъде обмислена схема за по-бързо увеличаване на дозата. В клинични изпитвания, 97% от пациентите с отговор на лечението показват пълен отговор при дози

≤24 микрограма/kg/ден. Безопасността на филграстим при продължително прилагане в доза над 24 микрограма/kg/ден при пациенти с тежка хронична неутропения не е установена.

#### При пациенти с HIV инфекция

##### *За преодоляване на неутропения*

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 микрограма)/kg/ден, прилагана ежедневно като подкожна инжекция с титриране до максимум 0,4 MU (4 µg)/kg/ден до достигане и поддържане на нормален брой неутрофили (ANC >2,0 × 10<sup>9</sup>/l). В клинични изпитвания, >90% от пациентите има отговор при тези дози, достигайки обратимост на неутропенията за средно 2 дни.

При малък брой пациенти (<10%) е била необходима доза до 1,0 MU (10 микрограма)/kg/ден, за да се постигне обратимост на неутропенията.

##### *За поддържане на нормален брой неутрофили*

Когато се постигне преодоляване на неутропенията е необходимо да се установи минимална ефективна доза за поддържане на нормален брой неутрофили. Препоръчва се алтерниращо коригиране на началната доза с 30 MU (300 микрограма)/ден под формата на подкожна инжекция. За поддържане на броя неутрофили >2,0 × 10<sup>9</sup>/l може да се наложи допълнително коригиране на дозата, в зависимост от ANC на пациента. В клиничните изпитвания, за поддържане на ANC >2,0 × 10<sup>9</sup>/l е била необходима доза от 30 MU (300 микрограма)/ден за 1 до 7 дни седмично, като средната честота на дозиране е 3 дни седмично. Може да се изисква продължителна употреба за поддържане на ANC >2,0 × 10<sup>9</sup>/l.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

Клиничните изпитвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в напреднала възраст, но специално изследвания в тази група не са провеждани, поради което не могат да бъдат направени препоръки за дозата.

##### *Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Изпитвания на филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват, че той има подобен фармакокинетичен и фармакодинамичен профил, както този при индивиди с нормални функции. При тези условия не се налага коригиране на дозата.

*Употреба в педиатрията при тежка хронична неутропения (SCN) и онкологични заболявания*  
Шестдесет и пет процента от пациентите, включени в програмата за SCN изпитване, са били под 18 годишна възраст. Ефикасността на лечението в тази възрастова група, включваща предимно пациенти с конгенитална неутропения, е била несъмнена. Липсват различия в профилите на безопасност за педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клинични изпитвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са подобни и при възрастни, и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките относно дозировката при педиатрични пациенти са същите, както при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество/активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### *Специални предупреждения*

Филграстим не трябва да се използва за увеличаване на дозата за цитотоксична химиотерапия над установените режими на дозиране.

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка конгенитална неутропения (синдром на Kostman) с цитогенетична патология.

##### *Злокачествен растеж на клетките*

G-CSF може да засили растежа на миелоидни клетки *in vitro*, като подобни ефекти могат да бъдат наблюдавани и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността при прилагане на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или с хронична миелогенна левкемия не са установени.

При тези състояния, употребата на филграстим не е показана. Особено внимание трябва да се отдели за диференциална диагноза на бластна трансформация на хронична миелоидна левкемия от тежка миелоидна левкемия.

Във връзка с ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична AML (остра миелоидна левкемия), филграстим трябва да се прилага внимателно.

Безопасността и ефикасността на прилагането на филграстим при *новооткрити* пациенти с AML <55 години с добра цитогенетика (t(8;21), t(15;17) и inv(16)) не са установени.

##### *Други специални предпазни мерки*

Възможно е да се наложи наблюдение на костната плътност при пациенти с налична остеопороза, които са подложени на непрекъснатата терапия с филграстим за повече от 6 месеца.

Рядко (>0,01% и <0,1%) се наблюдават нежелани реакции, засягащи белия дроб, по-специално интерстициална пневмония след прилагане на G-CSF. Пациенти с анамнеза за белодробни инфилтрати или пневмония са по-рискова група. Появата на белодробни симптоми, като кашлица, треска и диспнея, във връзка с рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и нарушение на белодробната функция може да са първите признаци за респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). Прилагането на филграстим трябва да бъде прекратено и да бъде назначено подходящо лечение.

##### Специални предпазни мерки при пациенти с онкологично заболяване

###### *Левкоцитоза*

При по-малко от 5% от пациентите, получаващи филграстим в дози над 0,3 MU/kg/ден (3 µg/kg/ден) е установен брой на левкоцитите (WBC) равен или по-голям от  $100 \times 10^9/l$ . Не са съобщавани нежелани реакции, пряко свързани с тази степен на левкоцитоза. Въпреки това, поради потенциалния риск, свързан с тежка левкоцитоза, по време на лечението с филграстим трябва редовно да се проследява броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надвиши  $50 \times 10^9/l$  след очаквания надир, трябва веднага да се прекрати употребата на филграстим. Все пак, през периода на прилагане на филграстим за мобилизиране на РВРС, ако броят на левкоцитите надвиши  $>70 \times 10^9/l$ , филграстим трябва да бъде спрян или дозата да бъде намалена.

###### *Рискове, свързани с повишена доза на химиотерапия*

Необходимо е специално внимание при лечение на пациенти с висока доза химиотерапия, тъй като не е установено подобряване на крайния противотуморен ефект, а увеличаване на дозата на химиотерапевтичните вещества може да доведе до увеличаване на токсичността, включително

сърдечна, белодробна, неврологична и кожна реакции (моля, направете справка с информацията за използваните химиотерапевтични вещества).

Самостоятелното лечение с филграстим не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивна химиотерапия. Поради възможността за получаване на по-високи дози химиотерапия (напр., най-висока доза по предписаните схеми), пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно наблюдение на броя на тромбоцитите и хематокрита. Изисква се специално внимание при прилагане на едно химиотерапевтично вещество или комбинация от химиотерапевтични вещества, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Употребата на мобилизирани от филграстим РВРС показва намаляване на тежестта и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

#### *Други специални предпазни мерки*

Ефектът на филграстим при пациенти със значително намалени миелоидни прогениторни клетки не е изследван. Филграстим влияе основно на неутрофилните прекурсори, упражнявайки своя ефект чрез увеличаване броя на неутрофилите. Поради тази причина, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде намален (като такива, лекувани с продължителна радиотерапия или химиотерапия, или такива с костно-мозъчна туморна инфилтрация).

Има данни за остро или хронично отхвърляне на транспланта от реципиента (GvHD) и смъртност при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точка 5.1)

#### *Познати случаи за наследствена непоносимост към фруктоза (HFI).*

Филграстим съдържа сорбитол като помощно вещество в концентрация 50 mg/ml. Малко вероятно е в следствие на лечение само с филграстим да се влее достатъчно количество сорбитол, което да доведе до клинична значимост на засегнатите индивиди. Въпреки това, препоръчва се предпазливост в случай на HFI.

Влиянието на филграстим върху GvHD не е определено.

Увеличената хемопоеична активност на костния мозък в следствие на терапията с фактор на растежа е била свързана с преходни положителни данни при образно изследване. Това трябва да се има предвид при интерпретиране на резултати от образни изследвания на костите.

#### Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки

##### *Мобилизация*

Липсват рандомизирани проспективни сравнения при една и съща популация пациенти на двата метода, препоръчани за мобилизация (филграстим самостоятелно или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия). Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните изследвания на CD34<sup>+</sup> клетките показват, че е трудно директно сравнение между различните изпитвания. По тази причина е трудно да се препоръча оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се съобрази с общите цели на лечение за всеки индивидуален пациент.

##### *Преди прилагане на цитотоксични агенти*

Пациенти, които са били подложени на изключително дълга предшествваща миелосупресивна терапия, може да не покажат достатъчно мобилизиране на РВРС за достигане на препоръчителното минимално количество ( $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg) или ускоряване на възстановяването на тромбоцитите до същата степен.

Някои цитотоксични агенти проявяват определена токсичност към хемопоеичните прогениторни клетки и могат неблагоприятно да повлияят прогениторната мобилизация. Вещества като melphalan,

carmustine (BCNU) и carboplatin, когато са приложени за дълги периоди преди започване на прогениторната мобилизация, могат да намалят прогениторното количество. Все пак, прилагането на melphalan, carboplatin или BCNU заедно с филграстим е намерено за ефективно за прогениторната мобилизация. Когато се очаква трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки е препоръчително в началото на лечението на пациента да се планира процедура по мобилизация на стволови клетки. Изисква се особено внимание към броя на мобилизираните прогениторни клетки при тези пациенти, преди прилагане на високи дози химиотерапия. Ако количествата, измерени по посочените по-горе критерии, са недостатъчни, трябва да се обсъдят алтернативни форми на лечение, неизискващи подкрепа чрез прогениторни клетки.

#### *Оценка на количеството прогениторни клетки*

При оценка на броя прогениторни клетки, придобити от пациенти, лекувани с филграстим, е необходимо да се отдели специално внимание на метода на количествено определяне. Резултатите от броя на CD34<sup>+</sup> клетките, получени чрез поточна цитометрия, варира в зависимост от точността на използвания метод и препоръките за брой, базирани на изследвания в други лаборатории, трябва да бъдат внимателно интерпретирани.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34<sup>+</sup> клетки и степента на възстановяване на тромбоцитите след химиотерапия с високи дози показва сложна, но постоянна връзка.

Препоръките за минимално количество от  $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg са базирани на публикуван опит, водещ до адекватно хематологично възстановяване. Количества над посочените се свързват с по-бързо възстановяване, а тези под посочените, с по-бавно възстановяване.

#### Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки

Мобилизацията на РВРС няма директна клинична полза за здрави донори и следва да се обсъжда само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обсъжда само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като трябва да се отдели специално внимание на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания.

Безопасността и ефикасността на филграстим не е оценявана при здрави донори <16 години или >60 години.

При 35% от изследваните индивиди се наблюдава преходна тромбоцитопения (тромбоцити <100 × 10<sup>9</sup>/l) след прилагане на филграстим и левкофереза. Между тях е съобщено за два случая с брой на тромбоцитите <50 × 10<sup>9</sup>/l, свързани с левкоферезата.

Ако се налага прилагането на повече от една левкофереза, преди левкоферезата трябва да се отдели специално внимание на донори с брой тромбоцити <100 × 10<sup>9</sup>/l; основно, при брой тромбоцити <75 × 10<sup>9</sup>/l, не трябва да се прилага афереза.

Левкоферезата не трябва да се прилага при донори, които приемат антикоагуланти и които имат нарушения в хемостазата.

Прилагането на филграстим трябва да се прекрати или да се намали дозата, ако броят на левкоцитите се увеличи до >70 × 10<sup>9</sup>/l.

Донори, които получават G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат наблюдавани докато хематологичните показатели се възстановят до нормата.

При здрави донори се наблюдават се преходни цитогенетични промени след употреба на G-CSF. Значимостта на тези промени не е изяснена.

Дългосрочното наблюдение на безопасността на донорите продължава. Въпреки това, не може да се изключи рискът от поява на злокачествен миелоиден клон. Препоръчва се центровете на афереза да извършват системно регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки, за да се осигури дълготрайно наблюдение на безопасността.

След прилагане на G-CSF при здрави донори (и пациенти) обикновено се съобщава за случаи на асимптоматична спленомегалия и много рядко за случаи на руптура на далака. Някои случаи на руптура на далака са фатални. Поради това е необходимо внимателно наблюдение на размера на далака (напр., клинично изследване, ултразвук). Диагноза за руптура на далака трябва да се обсъжда при донори и/или пациенти с болка в горната лява част на корема или болка в горната част на рамото.

При здрави донори, белодробните нежелани реакции (хемоптиза, белодробна хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) са изключително редки в пост маркетинговия опит с други медицински продукти, съдържащи филграстим. В случай на подозирани или потвърдени белодробни нежелани реакции трябва да се обсъди спиране на лечението с филграстим и назначаване на подходящи медицински грижи.

*Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни периферни кръвни прогениторни клетки, мобилизирани с филграстим*

Текущите данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенния РВРС транспарант и реципиента са свързани с повишаване на риска от остро или хронично отхвърляне на транспланта (GvHD) при сравнение с костно-мозъчна трансплантация.

#### Специални предупреждения при пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

##### *Брой на кръвните клетки*

Броят на тромбоцитите трябва да се наблюдава внимателно, особено в първите няколко седмици от терапията с филграстим. При пациенти, при които се наблюдава тромбоцитопения, т.е. тромбоцитите са систематично  $<100 \times 10^9/l$ , е необходимо да се обсъди интермитентно прекъсване или намаляване на дозата на филграстим.

Появата на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно увеличаване на миелоидните прогениторни клетки, изискват внимателно наблюдение на клетъчния брой.

##### *Трансформация в левкемия или в миелодиспластичен синдром*

Специално внимание трябва да се обърне при диагностициране на тежки хронични неутропении, за да се разграничат от хематологични заболявания, като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечение трябва да се изследват броя на кръвните клетки с диференциален и тромбоцитен брой, и оценка на костно-мозъчната морфология и кариотип.

В хода на клиничните изпитвания на пациенти с тежка хронична неутропения, лекувани с филграстим, е установена ниска честота (прибл. 3%) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това наблюдение е било установено само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемиите са нормални усложнения на заболяването и връзката им с лечението с филграстим е несигурна. При част от пациентите, приблизително 12%, които в самото начало са имали нормално цитогенетично изследване, по-късно при рутинни повторни изследвания са установени аномалии, включително монозомия 7. Ако пациенти с тежка хронична неутропения развият аномална цитогенетика, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да се преценят внимателно; лечението с филграстим трябва да се прекрати при развитието на MDS или левкемия. До момента не е установено дали продължителното лечение на пациенти с тежка хронична неутропения води до предразположение към цитогенетични аномалии, MDS или левкемоидна трансформация. Препоръчва се извършването на регулярно морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

### *Други специални предпазни мерки*

Трябва да бъдат изключени други причини за транзиторна неутропения, като вирусни инфекции.

Увеличението на далака е директен резултат от лечението с филграстим. При тридесет и един процента (31%) от пациентите в изследваният е документирана палпарно спленомегалия.

Увеличаване на обема, измерен радиографски, се появява рано по време на терапията с филграстим и има тенденция към плато. Установено е, че намаляване на дозата забавя или спира прогресията на нарастване на далака, а при 3% от пациентите се налага спленектомия. Размерът на далака трябва да се оценява редовно. Абдоминалната палпация е достатъчна за откриване на аномално увеличение на обема на далака.

При малък брой пациенти е установена хематурия/протеинурия. За да се наблюдава това събитие е необходимо да се извършва регулярен анализ на урината.

Безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения не са установени.

### Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

#### *Брой на кръвните клетки*

Абсолютният брой неутрофили (ANC) трябва да се наблюдава внимателно, особено в първите няколко седмици от терапията с филграстим. Някои пациенти могат да отговорят много силно и със значително увеличаване на броя на неутрофилите на началната доза филграстим. Препоръчва се ежедневно измерване на ANC за първите 2-3 дни от прилагането на филграстим. След това се препоръчва измерването на ANC поне два пъти седмично за първите две седмици, след това един път седмично или еднократно на всеки две седмици по време на поддържащата терапия. По време на интермитентното дозиране с 30 MU (300 µg)/ден филграстим може да се наблюдават значителни вариации в броя на ANC на пациента. За да се определи намаляване или най-ниският брой ANC на пациент, препоръчва се да се вземат кръвни проби за анализ за измерване на ANC непосредствено преди всяка схема на лечение с филграстим.

#### *Риск, свързан с повишени дози на миелосупресивни медикаменти*

Самостоятелното лечение с филграстим не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивни медикаменти. Поради възможността за получаване на по-високи дози или по-голям брой от тези медикаменти при лечение с филграстим, пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от развитие на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно наблюдение на броя на кръвните клетки (вж. по-горе).

#### *Инфекции и онкологични заболявания, причиняващи миелосупресия*

Неутропенията може да бъде в резултат от инфилтрацията на костен мозък, причинена от опортюнистични инфекции, като *Mycobacterium avium* комплекс или злокачествени заболявания, като лимфома. При пациенти с известна костно-мозъчна инфилтрация, причинени от инфекции или злокачествено заболяване, се обсъжда адекватна терапия за лечение на основното състояние като допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропения. Влиянието на филграстим върху неутропенията поради костно-мозъчна инфилтрация в следствие на инфекция или злокачествено заболяване не е проучено добре.

### Специални предпазни мерки при сърповидно-клетъчна анемия

Съобщава се за кризи, в някои случаи фатални, при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, появили се при употребата на филграстим. Необходимо е внимание от страна на лекарите, когато се обсъжда използването на филграстим при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, и то само след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

### Помощни вещества

Nivestim съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към фруктоза, не трябва да използват този медицински продукт. Той съдържа и по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за това, т.е. по същество е „без натрий“.



#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Безопасността и ефикасността на филграстим, приложен в деня на миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, употребата на филграстим не се препоръчва 24 преди и в първите 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, лекувани с едновременно с филграстим и 5-Fluorouracil показват, че тежестта на неутропенията може да се усили.

Възможни взаимодействия с други хемopoетични фактори на растежа и цитокини не са проучвани в клинични изпитвания.

Тъй като литият стимулира освобождаването на неутрофили, е възможно той да усили ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било изследвано по съответния начин, няма данни да причинява вреда.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Безопасността на филграстим не е установена при бременни жени. Има съобщения в литературата за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени. От изпитвания на филграстим при плъхове и зайци не се установяват данни за тератогенност. Установена е повишена честота на загуба на ембриони при зайци, но не са наблюдавани малформации. При бременност, потенциалният риск на филграстим по отношение на фетуса трябва да бъде оценен по отношение на очакваната терапевтична полза.

Не е известно дали филграстим се екскретира в кърмата, по тази причина не се препоръчва употреба на филграстим при кърмещи жени.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Филграстим повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентът изпитва умора, трябва да се внимава при шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

По време на клинични изпитвания, с Nivestim са третирани 183 пациенти с рак и 96 здрави доброволци.

Профилът на безопасност на филграстим, наблюдаван в тези клинични изпитвания, съответства на този, съобщен за използвания референтен продукт.

Следните нежелани реакции и техните честоти са били наблюдавани при лечение с филграстим на база публикувана информация.

Оценката на нежеланите реакции се базира на следната честота:

Много чести:  $\geq 1/10$

Чести:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечести:  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$

Редки:  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$

Много редки:  $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

При групирането по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

При пациенти със злокачествени заболявания

В клиничните изпитвания, най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с филграстим в препоръчаната доза, са лека до умерена мускулна болка, появяваща при 10%, и тежка мускулно-скелетна болка при 3% от пациентите. Мускулно-скелетната болка обикновено се овладява със стандартни аналгетици. По-редки нежелани лекарствени реакции включват нарушения в отделянето на урина, предимно лека до средна дизурия.

В рандомизирани, плацебо контролирани клинични изпитвания, филграстим не повишава честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксичната химиотерапия. Нежеланите лекарствени реакции, докладвани с еднаква честота при пациенти, лекувани с филграстим химиотерапия и плацебо/химиотерапия включват гадене и повръщане, алоpecia, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожен обрив, болка в гърдите, обща слабост, болки в гърлото, запек и неспецифична болка.

При прилагане на филграстим в препоръчаните дози се наблюдава обратимо, дозо-зависимо и обикновено леко до умерено увеличаване на лактатдеhidрогеназа, алкална фосфатаза, серумна пикочна киселина и гама-глутамил трансептидаза съответно при 50%, 35%, 25% и 10% от пациентите.

Има единични съобщения за транзиторно понижаване на артериалното налягане, което не изисква клинично лечение.

Има данни за GvHD и смъртност при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точка 5.1)

Васкуларни нарушения, включително венооклузивно заболяване и нарушение обема на телесните течности, са съобщавани спорадично при пациенти, подложени на високи дози химиотерапия, последвана от автоложна костно-мозъчна трансплантация. Причинно-следствена връзка с филграстим не е установена.

В много редки случаи се съобщава за кожен васкулит при пациенти, лекувани с филграстим. Механизмът на васкулита при пациенти, получаващи филграстим, не е известен.

Съществуват единични съобщения за Sweet's syndrome (остра фебрилна дерматоза). Голяма част от пациентите, диагностицирани с този синдром, страдат от левкемия, състояние, което е свързано с Sweet's syndrome, причинно-следствена връзка с филграстим не е установена.

Наблюдавани са единични случаи на изострен ревматоиден артрит.

Рядко са съобщавани случаи на нежелани лекарствени реакции от страна на белия дроб, включващи интерстициална пневмония, белодробен оток и белодробни инфилтрати, в някои случаи водещи до белодробна недостатъчност или респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS), който може да бъде фатален (вж. точка 4.4).

Алергични реакции: При пациенти, лекувани с филграстим, са съобщени алергични реакции, включително анафилаксия, кожен обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотензия, появяващи се в началното или последващо лечение. Съобщенията са много по-чести след интравенозна употреба. В някои случаи симптомите се появяват след повторна употреба, което доказва причинно-следствена връзка. Употребата на филграстим трябва да бъде преустановена при пациенти със сериозна алергична реакция.

Съобщени са изолирани случаи на сърповидно-клетъчни кризи при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия (вж. точка 4.4).

Псевдоподагра е докладвана при пациенти с рак, лекувани с филграстим.

Системно-органична класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения в метаболизма и храненето	Много често	Увеличена алкална фосфатаза, увеличен LDH, увеличена пикочна киселина
Нарушения на нервната система	Често	Главоболие
Съдови нарушения	Редки	Съдови нарушения, ангиопатия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Често	Кашлица, болки в гърлото
	Много редки	Белодробни инфилтрати
Стомашно-чревни нарушения	Много често	Гадене/повръщане
	Често	Запек, анорексия, диария, мукозит
Хепатобилиарни нарушения	Много често	Увеличен GGT
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Често	Алоpecia, кожен обрив
	Много редки	Sweet's syndrome, кожен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много често	Болка в гърдите, мускулно-скелетна болка
	Много редки	Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Уринарни нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Често	Умора, обща слабост
	Нечесто	Неопределена болка
	Много редки	Алергична реакция

При мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки при здрави донори

Най-често срещаната нежелана лекарствена реакция е лека до умерена преходна мускулно-скелетна болка. Левкоцитоза (бели кръвни клетки (WBC)  $>50 \times 10^9/l$ ) се наблюдава при 41% от донорите и тромбоцитопения (тромбоцити  $<100 \times 10^9/l$ ) се наблюдава при 35% от донорите след филграстим и левкофереза.

Съобщава се за преходно, леко увеличение на алкалната фосфатаза, LDH, SGOT и пикочната киселина при здрави донори, получаващи филграстим; те са без клинично значение.

Обостряне на симптомите на ревматоиден артрит се наблюдават много рядко.

Симптоми, предполагащи тежки алергични реакции, са съобщавани много рядко.

По време на изпитвания върху здрави донори на RBPC се съобщава за главоболие, за което се счита, че се причинява от филграстим.

След прилагане на G-CSF при здрави донори и пациенти обикновено се съобщава за случаи на асимптоматична спленомегалия и много рядко за случаи на руптура на далака (вж. точка 4.4).

При здрави донори, белодробните нежелани реакции (хемоптиза, белодробна хеморагия, белодробни инфилтрати, диспнея и хипоксия) са изключително редки в пост маркетинговия опит с други медицински продукти, съдържащи филграсим (вж. точка 4.4).

Системно-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Засягане на далака
Нарушения в метаболизма и храненето	Чести	Увеличена алкална фосфатаза, увеличено LDH
	Нечести	Увеличен SGOT, хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Нечести	Обостряне на ревматоиден артрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Тежка алергична реакция

#### При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Съобщени са нежелани лекарствени реакции, свързани с терапията с филграсим при пациенти с SCN, като за някои честотата намалява с времето.

Най-честата нежелани лекарствени реакции, свързани с филграсим, са болка в костите и обща скелетно-мускулна болка.

Други нежелани лекарствени реакции включват увеличаване на далака, което може в много редки случаи да прогресира, и тромбоцитопения. Скоро след прилагане на филграсим се съобщава за главоболие и диария, обикновено в по-малко от 10% от пациентите. Има съобщения и за анемия и епистаксис.

Наблюдавано е преходно увеличение на пикочната киселина в серума, лактатдехидрогеназа и алкална фосфатаза без клинично значение. Наблюдавано е преходно, умерено намаляване на нивото на кръвната захар.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с лечението с филграсим и обикновено проявяващи се при <2% пациентите със SCN, са реакция на мястото на инжектиране, главоболие, хепатомегалия, болки в ставите, алоpecia, остеопороза и обрив.

При дълготрайна употреба, при 2% от пациентите със SCN се наблюдава кожен васкулит. Има редки случаи на протеинурия/хематурия.

Системно-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия, спленомегалия
	Чести	Тромбоцитопения
	Нечести	Засягане на далака

Нарушения в метаболизма и храненето	Много чести	Намалено ниво на глюкоза в кръвта, увеличена алкална фосфатаза, увеличен LDH, хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алоpecia, кожен васкулит, болка на мястото на инжектиране, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Остеопороза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Хематурия, протеинурия

#### При пациенти с HIV

В хода на клиничните изпитвания, единствената нежелана реакция, която се свързва с приемането на филграстим, е мускулно-скелетна болка, предимно леки до умерени болки в костите и миалгия. Честотата на тези събития е сходна с тези при онкологичните пациенти.

Съобщено е увеличение на далака при <3% от пациентите, получаващи филграстим. Във всички случаи физикалната находка е лека или умерена с благоприятен клиничен ход; няма пациенти с хиперспленизъм и няма пациенти, подложени на спленектомия. Тъй като увеличението на далака е най-често срещано при пациенти с HIV инфекция и при различни степени със СПИН, връзката с филграстим е неясна.

<b>Системно-органна класификация</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Засягане на далака
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка

#### **4.9 Предозиране**

Ефектите от предозиране на филграстим не са известни.

Прекъсване на терапията с филграстим обикновено води до 50% намаление на циркулиращите неутрофили за период от 1-2 дни, с достигане на нормални нива за 1-7 дни.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: колонистимулиращ фактор, АТС код: L03AA02.

Nivestim е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира продукцията и отделянето на функционални неутрофили от костния мозък. Nivestim съдържа r-metHuG-CSF (филграстим), причиняващ значително увеличение на броя на неутрофилите в периферната кръв за 24 часа с незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да стимулира леко увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с техните базови нива; при някои от тези пациенти може да има еозинофилия или базофилия още преди лечението. Повишаване на броя на неутрофилите е дозо-зависимо при препоръчаните дози. Неутрофилите, произведени в отговор на филграстим, показват нормална или засилена функция, което е установено при тестове за хемотаксична и фагоцитна функция. След преустановяване на терапията с филграстим, броят на циркулиращите неутрофили намалява с 50% за 1-2 дни, като достига нормални стойности за 1-7 дни.

Употребата на филграстим при пациенти, подложени на цитотоксична терапия, води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим значително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна терапия за тежка миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костно-мозъчна трансплантация. Честотата на фебрилитета и документираните инфекции не намалява и двете условия. Продължителността на фебрилитета не е намалена при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък.

Употребата на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хемопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни прогениторни клетки в периферната кръв (РВРС) могат да бъдат събрани и инфузирани след високодозна цитотоксична терапия, или на мястото на, или като допълнение към костно-мозъчна трансплантация. Инфузията на РВРС ускорява хемопоеичното възстановяване, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и нуждата от тромбоцитна трансфузия.

Реципиенти на алогенни периферни кръвни прогениторни клетки, мобилизирани чрез филграстим, имат много по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително намаляване на времето за възстановяване без тромбоцитно вливане, когато се сравнява с алогенна костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване, оценяващо използването на G-CSF след алогенна костно-мозъчна трансплантация при пациенти с тежка левкемия, съобщава за увеличен риск от GvHD, свързаната с лечението смъртност (TRM) и смъртност при прилагане на G-CSF. В отделно ретроспективно международно проучване при пациенти с тежка или хронична миелогенна левкемия не се наблюдава ефект върху риска за GvHD, TRM и смъртност. Мета-анализ при изследвания на алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани изпитвания, 8 ретроспективни изследвания и 1 контролирано проучване с контролиране на състоянието не откри въздействие върху риска от тежка GvHD, хронична GvHD или смъртност при ранно лечение.

<b>Относителен риск (95% CI) за GvHD и TRM Следващо лечение с G-CSF след костно-мозъчна трансплантация</b>					
<b>Публикация</b>	<b>Период на изследване</b>	<b>N</b>	<b>Тежка, стадий II-IV GvHD</b>	<b>Хронична GvHD</b>	<b>TRM</b>
Мета-анализ (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> Анализът обхваща изследвания, включващи ВМ присадка през този период; някои изследвания използват GM-CSF

<sup>b</sup> Анализът обхваща пациенти, получили ВМ присадка през този период

Преди алогенната РВРС трансплантация, използването на филграстим за мобилизация на РВРС при здрави донори позволява получаване на  $4 \times 10^6$  CD34+ клетки/kg телесно тегло на реципиента при по-голямата част от донорите след две левкоферези. На здравите донори се прилага подкожно доза от 10 µg/kg/ден за 4-5 последователни дни.

Употребата на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с тежка хронична неутропения (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) предизвиква трайно увеличение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с тях събития.

Употребата на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили и позволява дозиране на антивирусна и/или друга миелосупресивна терапия. Липсват данни, че пациенти с HIV инфекция, лекувани с филграстим, имат повишена HIV репликация.

Както други хематопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиране върху човешки ендотелни клетки.

Ефикасността и безопасността на Nivestim са оценени в рандомизирано, контролирано фаза III проучване при рак на гърдата. Няма съществени разлики между Nivestim и референтния продукт по отношение на продължителността на тежката неутропения и честотата на фебрилната неутропения.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При рандомизирано, отворено, контролирано със сравнителен продукт, двустранно кръстосано проучване с еднократна доза при 46 здрави доброволци показва, че фармакокинетичният профил на Nivestim е сравним с този на референтния продукт след подкожно и интравенозно приложение. Друго рандомизирано, двойно сляпо, контролирано със сравнителен продукт, двустранно кръстосано проучване с многократно приложение при 50 здрави доброволци показва, че фармакокинетичният профил на Nivestim е сравним с този на референтния продукт след подкожно приложение.

Установено е, че клирънсът на филграстим след подкожно или интравенозно приложение показва фармакокинетика от първи ред. Времето за полуелиминиране на филграстим е приблизително 3,5 часа, с клирънс приблизително 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия с филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костно-мозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарството и показва сравнимо време на полуелиминиране. Между дозата и серумните концентрации на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно,

има положителна линейна корелация. След подкожно приложение в препоръчаните дози, серумните концентрации са над 10 ng/ml за 8-16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Липсват други предклинични данни, освен тези, включени в отделните раздели на Кратка характеристика на продукта, които са с приложимо значение за лекуващия лекар.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ледена оцетна киселина  
Натриев хидроксид  
Сорбитол (E420)  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Nivestim не трябва да се разрежда с разтвори на натриев хлорид.  
Разреденият филграстим може да се адсорбира върху стъклени или пластмасови материали, освен ако е разреден с 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).  
Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца.

След разреждане: Била е демонстрирана химическа и физическа стабилност на приготвения инфузионен разтвор в периода на използване за 24 часа при 2°C-8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C-8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.  
Случайното излагане на минусови температури до 24 часа не се отразява на стабилността на Nivestim. Замразените предварително напълнени спринцовки могат да бъдат размразени и след това да се съхраняват в хладилник за бъдеща употреба. Ако експозицията е повече от 24 часа или е замразяван повече от веднъж, Nivestim HE трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не над 25°C) за период до 7 дни. В края на този период, продуктът не трябва да бъде поставян обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.



## **6.5 Данни за опаковката**

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с инжекционна игла (неръждаема стомана) с протектор за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор.

Опаковки с 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Ако е необходимо, Nivestim може да се разрези с 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза.

Не се препоръчва разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 микрограма) на ml.

Разтворът трябва визуално да се прегледа преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици.

За пациенти, лекувани с филграстим с концентрации под 1,5 MU (15 микрограма) на ml, към крайната концентрация от 2 mg/ml е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA).

Пример: В краен обем за инжектиране от 20 ml, при общи дози под 30 MU (300 микрограма), филграстим трябва да се прилага с добавени 0,2 ml от 20% разтвор на човешки албумин.

При разреждане в 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза, филграстим е съвместим със стъкло и различни пластмаси, включително поливинил хлорид (PVC), полиолефин (съполимер от полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Nivestim не съдържа консерванти. С оглед на възможния риск от микробно замърсяване, спринцовките Nivestim са само за еднократна употреба. Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да бъде изхвърлен съгласно местните разпоредби.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hospira UK Limited  
Queensway  
Royal Leamington Spa  
Warwickshire CV31 3RW  
Великобритания  
Тел.: +44 (0)1926 820 820  
Факс.: +44 (0) 1926 821 049

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

08/06/2010

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Hospira Zagreb d.o.o  
Prilaz Baruna Filipovica 27/D  
10000 Zagreb  
Хърватия

Hospira Zagreb d.o.o.  
Prudnička cesta 60  
Prigorje Brdovečko  
Хърватия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

PLIVA Kraków, S.A.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Kraków  
Полша

Hospira Enterprises B.V.  
Randstad 22-11  
1316 BN Almere  
Холандия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този лекарствен продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие, притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD list) предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Заявлението за разрешаване за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава веднъж годишно до подновяване на разрешението за употреба.

Когато подаването на ПДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те трябва да се подават едновременно.

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при поискване от Европейската Агения по Лекарствата;
- винаги, когато системата за управление на риска се променя, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промяни в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 12 MU/0,2 ml  
Филграстим

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 12 милиона единици (MU) (120 микрограма) филграстим в 0,2 ml (0,6 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, полисорбат 80, сорбитол (E420) и вода за инжекции.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен/инжекционен разтвор.  
1 предварително напълнена спринцовка с 0,2 ml  
5 предварително напълнени спринцовки с 0,2 ml  
10 предварително напълнени спринцовки с 0,2 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Само за еднократна употреба.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Към предварително напълнената спринцовка е приложен предпазител за иглата, за предпазване от нараняване. Вижте листовката за насоки за използване на устройство за безопасност на иглата.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО:  
След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.  
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hospira UK Limited  
Queensway  
Royal Leamington Spa  
Warwickshire CV31 3RW  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nivestim 12 MU/0,2 ml

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 30 MU/0,5 ml  
Филграстим

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (0,6 mg/ml)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, полисорбат 80, сорбитол (E420) и вода за инжекции.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен/инжекционен разтвор.  
1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml  
5 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml  
10 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Само за еднократна употреба.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Към предварително напълнената спринцовка е приложен предпазител за иглата, за предпазване от нараняване. Вижте листовката за насоки за използване на устройство за безопасност на иглата.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО:  
След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hospira UK Limited  
Queensway  
Royal Leamington Spa  
Warwickshire CV31 3RW  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nivestim 30 MU/0,5 ml

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 48 MU/0,5 ml  
Филграстим

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всека предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (480 микрограма) филграстим в 0,5 ml (0,96 mg/ml)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, полисорбат 80, сорбитол (E420) и вода за инжекции.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен/инжекционен разтвор.  
1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml  
5 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml  
10 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Само за еднократна употреба.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Към предварително напълнената спринцовка е приложен предпазител за иглата, за предпазване от нараняване. Вижте листовката за насоки за използване на устройство за безопасност на иглата.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО:  
След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.  
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hospira UK Limited  
Queensway  
Royal Leamington Spa  
Warwickshire CV31 3RW  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nivestim 48 MU/0,5 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Nivestim 12 MU/0,2 ml за инжекции/инфузия  
Филграстим  
SC/IV

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,2 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Nivestim 30 MU/0,5 ml за инжекции/инфузия  
Филграстим  
SC/IV

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Nivestim 48 MU/0,5 ml за инжекции/инфузия  
Филграстим  
SC/IV

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГО**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 12 MU/0,2 ml**

**Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 30 MU/0,5 ml**

**Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 48 MU/0,5 ml**

Филграстим (Filgrastim)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Nivestim и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nivestim
3. Как да използвате Nivestim
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nivestim
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Nivestim и за какво се използва

#### Какво представлява Nivestim

Nivestim съдържа активното вещество филграстим. Той принадлежи към групата на протеините, наречени цитокини, и е много подобен на естествен протеин (гранулоцит-колониостимулиращ фактор [G-CSF]), който се произвежда от организма. Филграстим стимулира костния мозък (тъканта, в която се произвеждат новите кръвни клетки) да произвежда повече кръвни клетки, особено определени видове бели кръвни клетки. Белите кръвни клетки са важни, защото помагат на Вашия организъм да се бори с инфекциите.

#### За какво се използва Nivestim

Вашият лекар Ви е предписал Nivestim, за да помогне на организма Ви да произвежда повече кръвни клетки. Вашият лекар ще ви обясни защо се лекувате с Nivestim.

Nivestim е полезен при няколко различни състояния, които са:

- химиотерапия,
- трансплантация на костен мозък,
- тежка хронична неутропения (неутропенията е състояние с необичайно нисък брой на определен вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили),
- неутропения при пациенти с HIV инфекция,
- мобилизация на периферни кръвни стволови клетки.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nivestim

### **Не използвайте Nivestim**

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Nivestim:

- ако страдате от друго заболяване (особено ако мислите, че може би имате инфекция),
- ако имате кашлица, треска и затруднено дишане. Това може да се дължи на нарушение на белия дроб (вж. точка 4 „ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ“),
- ако имате сърповидно-клетъчна анемия (наследствено нарушение в кръвта, която засяга червените кръвни клетки),
- ако чувствате болка в горната лява част на корема или болка в горната част на рамото. Тя може да бъде резултат от заболяване на далака (вж. точка 4 „ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ“).

Докато се лекувате с Nivestim може да се наложи да правите редовни кръвни изследвания, за да се установи броят на неутрофилите и другите бели кръвни клетки в кръвта Ви. Това ще даде информация на Вашия лекар за хода на лечението и също така ще покаже, дали лечението трябва да продължи.

### **Други лекарства и Nivestim**

Не трябва да приемате Nivestim 24 часа преди и до 24 часа след получаване на химиотерапия. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Филграстим не е тестван при бременни жени. Важно е да кажете на Вашия лекар ако сте бременна, мислите, че може би сте бременна или планирате да забременеете, като Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате това лекарство. Филграстим би могъл да повлияе на способността Ви да забременеете или задържите бременността.

Не е известно дали филграстим преминава в кърмата. Поради тази причина, Вашият лекар може да реши, че

**не трябва да използвате това лекарство, ако кърмите.**

### **Шофиране и работа с машини**

Филграстим повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентът изпитва умора, трябва да се внимава при шофиране или работа с машини.

### **Nivestim съдържа сорбитол**

Това лекарство съдържа сорбитол (E420). Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари (фруктоза), свържете се с него преди да приемате това лекарство. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. Кака да използвате Nivestim**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо попитайте Вашия лекар.

Това лекарство се прилага чрез инжекция - или чрез интравенозна инфузия (капково вливане), или чрез подкожна инжекция в тъканта точно под кожата.

Ако приемате това лекарство чрез подкожна инжекция, Вашият лекар може да Ви предложи да се научите как да си поставяте инжекциите сами. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви даде указания как да направите това (вж. края на листовката за информация за самостоятелно приложение). Не предприемайте самостоятелно поставяне без обучение. Част от необходимата

информацията е дадена в края на тази листовка, но правилното лечение на заболяването Ви изисква тясно и постоянно сътрудничество с Вашия лекар. Количеството Nivestim, от което се нуждаете, ще зависи от състоянието, за което приемате Nivestim, и от Вашето тегло.

#### ***Nivestim и неутропения, свързана с химиотерапия***

Обичайната доза за възрастни и деца е 0,5 милиона единици (5 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Например, ако тежите 60 kg, дневната Ви доза ще бъде 30 милиона единици (300 микрограма). Лечението обикновено трае около 14 дни. При някои видове заболявания, обаче, може да се наложи по-продължително лечение, приблизително до около един месец.

#### ***Nivestim и костно-мозъчна трансплантация***

Обичайната начална доза е 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло ежедневно под формата на инфузия. Например, ако тежите 60 kg, дневната Ви доза ще бъде 60 милиона единици (600 микрограма). Обикновено ще получите първата доза Nivestim най-малко 24 часа след химиотерапията, но в рамките на 24 часа след трансплантацията на костен мозък. Вашият лекар може да изследва кръвта Ви, за да разбере колко добре протича лечението и колко дълго трябва да продължи.

#### ***Nivestim и тежка хронична неутропения***

Обичайната начална доза е между 0,5 милиона (5 микрограма) и 1,2 милиона (12 микрограма) единици на килограм телесно тегло ежедневно, като еднократна или разделена доза. Вашият лекар може да изследва кръвта Ви, за да разбере колко добре протича лечението и да намери най-добрата доза за Вас. При неутропения се изисква дългосрочно лечение с Nivestim.

#### ***Nivestim и неутропения при пациенти с HIV инфекция***

Обичайната начална доза е между 0,1 (1 микрограм) и 0,4 милиона единици (4 микрограма) на килограм телесно тегло ежедневно. Вашият лекар може да изследва кръвта Ви на редовни интервали, за да разбере колко добре протича лечението и да вземе решение за необходимата доза. След като броят на белите кръвни клетки в кръвта Ви се върне към нормални стойности, възможно е да се намали честотата на прилагане на по-малко от веднъж дневно. За да се поддържа нормален брой на белите кръвни клетки в кръвта, може да се наложи дълготрайно лечение с Nivestim.

#### ***Nivestim и трансплантация на периферни кръвни стволови клетки***

Ако дарявате стволови клетки за себе си, обичайната доза е от 0,5 милиона (5 микрограма) до 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло ежедневно. Лечението с Nivestim ще продължи до 2 седмици. Вашият лекар ще следи кръвните Ви показатели, за да определи най-подходящото време за събиране на стволови клетки.

Ако сте донор на стволови клетки за друг човек, обичайната доза е 1 милион единици на килограм телесно тегло ежедневно. Лечението с Nivestim ще продължи от 4 до 5 дни.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Nivestim**

Ако сте използвали повече от необходимата доза Nivestim, свържете с Вашия лекар или фармацевт възможно най-скоро.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Nivestim**

Ако сте забравили да инжектирате доза, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт, за да разберете кога трябва да инжектирате следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата инжекция.

#### **Ако сте спрели употребата на Nivestim**

Вашият лекар ще Ви каже кога да спрете да приемате Nivestim. Съвсем нормално е да има няколко курса на лечение с Nivestim.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщени са алергичните реакции към филграстим, включително кожен обрив, сърбящи надигнати участъци от кожата и анафилаксия (слабост, рязко спадане на кръвното налягане, затруднено дишане и подуване на лицето). Ако мислите, че имате такава реакция, спрете инжектирането на Nivestim и потърсете медицинска помощ незабавно.

Съобщени са увеличен размер на далака и много редки случаи на руптура на далака. Някои случаи на руптура на далака са фатални.

Важно е да се свържете с **Вашия лекар** незабавно, ако почувствате **болка в горната лява част на корема или болка в лявото рамо**, тъй като това може да е свързано с проблем с далака.

**Също така е много важно да съобщите на Вашия лекар, ако мислите, че имате инфекция.**

Инфекцията се проявява по много начини. Трябва да следите за температура над 37,8°C, втрисане или други признаци на инфекция, като обрив, болки в гърлото, диария, болки в ушите, затруднено или болезнено дишане или проблеми, като кашлица или хрипове. Тези симптоми могат да бъдат признак на сериозни нежелани реакции на белите дробове, като пневмония и респираторен дистрес синдром при възрастни, които могат да бъдат фатални. Ако имате треска или някой от тези симптоми, незабавно потърсете Вашия лекар и отидете направо в болницата.

Ако имате сърповидно-клетъчна болест, непременно съобщете това на Вашия лекар преди да започнете да приемате Nivestim. Някои пациенти със сърповидно-клетъчна болест, на които е даден филграстим, са получили криза.

Честотата на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, е определена въз основа на следната конвенция:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

Чести (засягат от 1 до 10 потребители на 100)

Нечести (засягат от 1 до 10 потребители на 1 000)

Редки (засягат от 1 до 10 потребители на 10 000)

Много редки (засягат по-малко от 1 потребител на 10 000)

##### **Много чести нежелани реакции**

- Гадене или повръщане
- Болка в костите и мускулите
- Кървене от носа
- Понижени нива на кръвната захар
- Повишени нива на някои чернодробни ензими или промяна на химическите вещества в кръвта. За тях Вашият лекар ще направи кръвни изследвания
- Повишено ниво на пикочната киселина, което може да е като при подагра

##### **Чести нежелани реакции**

- Умора
- Обща слабост
- Главоболие
- Запек или диария
- Загуба на апетит
- Възпаление и язви в устата и лигавицата на червата
- Болка в гърдите
- Кашлица
- Болки в гърлото

- Косопад
- Кожен обрив
- Увеличен черен дроб
- Изтъняване на костите
- Болка на мястото на инжектиране
- Възпаление на кръвоносните съдове
- Намаляване на броя на тромбоцитите (клетките, участващи в кръвосъсирването), което увеличава риска от кървене или синини

#### **Нечести нежелани реакции**

- Неопределена болка
- Кръв или протеин в урината

#### **Редки нежелани реакции**

- Проблеми с кръвоносните съдове

#### **С неизвестна честота**

- Подуване и болка в ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)

Има съобщения, че ако сте имали костномозъчна трансплантация може би е по-вероятно да получите реакция на присадката срещу приемника (GvHD) след употребата на G-CSF. Някои случаи на GvHD са били фатални.

#### **Нежелани реакции, които можете да получите, ако сте донор на стволови клетки за друг човек:**

##### **Много чести нежелани реакции**

- Главоболие
- Болка в костите или мускулите
- Промени в белите кръвни клетки или тромбоцитите (Вашият лекар ще следи за това чрез кръвни изследвания)

##### **Чести нежелани реакции**

- Повишени нива на някои чернодробни ензими (Вашият лекар ще следи за това)

##### **Нечести нежелани реакции**

- Тежка алергична реакция
- Проблеми с далака
- Повишени нива на пикочната киселина, които може да са както при подагра
- Влошаване на съществуващ ревматоиден артрит

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашият лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

## **5. Как да съхранявате Nivestim**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка на предварително напълнената спринцовка след ГОДЕН ДО. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Спринцовката може да бъде извадена от хладилника и да се остави на стайна температура за еднократен период от максимум 7 дни (но не повече от 25°C).

Не използвайте Nivestim, ако забележите, че е мътен или ако има частици в него.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Nivestim**

- Активното вещество е филграстим. Всеки ml съдържа 60 милиона единици [MU] (600 микрограма) или 96 милиона единици [MU] (960 микрограма) филграстим.
- Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 12 MU/0,2 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 12 милиона единици (MU), 120 микрограма филграстим в 0,2 ml (отговарящо на 0,6 mg/ml).
- Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 30 MU/0,5 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (MU), 300 микрограма филграстим в 0,5 ml (отговарящо на 0,6 mg/ml).
- Nivestim инжекционен/инфузионен разтвор 48 MU/0,5 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (MU), 480 микрограма филграстим в 0,5 ml (отговарящо на 0,96 mg/ml).
- Другите съставки са: оцетна киселина (ледена), натриев хидроксид, сорбитол E420, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда Nivestim и какво съдържа опаковката**

Nivestim е бистър, безцветен инжекционен/инфузионен разтвор в стъклена предварително напълнена спринцовка с инжекционна игла (неръждаема стомана) с предпазител за игла. Във всеки пакет има 1, 5 или 10 спринцовки.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Hospira UK Limited  
Queensway  
Royal Leamington Spa  
Warwickshire  
CV31 3RW  
Великобритания  
Тел.: +44 (0)1926 820 820  
Факс.: +44 (0)1926 821 041

### **Производител**

PLIVA Kraków, S.A.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Kraków  
Полша

Hospira Enterprises B.V.  
Randstad 22-11  
1316 BN Almere

## Холандия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

Hospira Benelux BVBA  
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

### **България**

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd  
Тел.: + 359 2 441 7136

### **Česká republika**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1926 820820

### **Danmark**

Hospira Nordic AB  
Tlf: + 46 (0)8 672 85 00

### **Deutschland**

Hospira Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

### **Eesti**

UAB Alvogen Baltics  
Tel: + 370 5 2153088

### **Ελλάδα**

Aenorasis S.A.  
Τηλ: + 30 210 6136332

### **España**

Hospira  
Productos Farmacéuticos y Hospitalarios S.L.  
Tel: + 34 914847100

### **France**

Hospira France  
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

### **Hrvatska**

Alvogen d.o.o.  
Tél/Tel: + 385 1 6641 830

### **Ireland**

Hospira Ireland Sales Limited  
Tel: + 353 (0) 1 2946494

### **Ísland**

Hospira Nordic AB  
Sími: + 46 (0)8 672 85 00

### **Lietuva**

UAB Alvogen Baltics  
Tel: + 370 5 2153088

### **Luxembourg/Luxemburg**

Hospira Benelux BVBA  
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

### **Magyarország**

Alvogen CEE Kft  
Tel: + 361 476 0784

### **Malta**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1926 820820

### **Nederland**

Hospira Benelux BVBA  
Tel: + 32 3 231 90 09

### **Norge**

Hospira Nordic AB  
Tlf: + 46 (0)8 672 85 00

### **Österreich**

Astro-Pharma Vertrieb und Handel von  
pharmazeutischen Produkten GmbH  
Tel: + 43 (0)1 961 93 13

### **Polska**

Alvogen Poland Sp. z o.o.  
Tel +48224609200

### **Portugal**

Hospira Portugal Lda  
Tel: + 351 21 485 7434

### **România**

Alvogen Romania SRL  
+(40) 21 351 0286

### **Slovenija**

Valentis Pharmaceuticals d.o.o.  
Tel: + 386 1 2000603

### **Slovenská republika**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1926 820820



**Italia**  
Hospira Italia Srl  
Tel: + 39 0812405912

**Suomi/Finland**  
Hospira Nordic AB  
Puh/Tel: + 46 (0)8 672 85 00

**Κύπρος**  
Hospira UK Limited  
Τηλ: + 44 (0) 1926 820820

**Sverige**  
Hospira Nordic AB  
Tel: + 46 (0)8 672 85 00

**Latvija**  
UAB Alvogen Baltics  
Tel: + 370 5 2153088

**United Kingdom**  
Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1926 820820

### Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

<-----

### Информация за самостоятелно приложение от пациента

Този раздел съдържа информация за това как сами да си поставяте инжекция Nivestim. Важно е да не се опитвате да си поставяте инжекцията сами, докато не сте специално обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. Също така е важно да изхвърляте спринцовката в непробиваем контейнер. Ако не сте сигурни в самостоятелното поставяне на инжекцията или имате някакви въпроси, моля, помолете Вашия лекар или медицинска сестра за помощ.

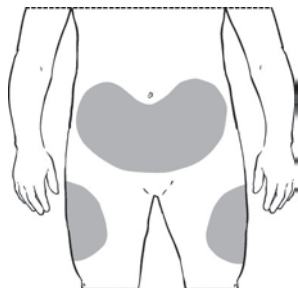
#### **Как да прилагам моя Nivestim?**

Nivestim обикновено се прилага веднъж на ден чрез инжекция, обикновено в тъканта точно под кожата. Това е известно като подкожна инжекция.

Да се научите как да си поставите инжекция означава, че няма да се налага да чакате у дома медицинска сестра, нито ще трябва да посещавате болницата или клиниката всеки ден, за да получите инжекциите.

Ще трябва да поставяте инжекциите приблизително по едно и също време всеки ден. Най-подходящите места за инжектиране са:

- предната част на бедрата,
- корема, с изключение на областта около пъпа.



Добре е мястото на инжектиране да се променя всеки ден, за да се избегне рискът от болка на мястото на инжектиране.

#### **Необходими пособия за прилагане**

За да си направите подкожна инжекция, Вие се нуждаете от следното:

- Нова предварително напълнена спринцовка Nivestim.

- Контейнер за остри предмети (контейнер, устойчив на пробиване) за безопасно изхвърляне на използваните спринцовки.
- Антисептични кърпички (ако са препоръчани от Вашия лекар или медицинска сестра).

### **Как трябва да си поставя подкожната инжекция Nivestim?**

1. Опитайте да се инжектирате приблизително по едно и също време всеки ден.
2. Извадете Nivestim от хладилника и го оставете да достигне стайна температура (около 25°C). Това ще отнеме 15–30 минути. Проверете датата на опаковката, за да се уверите, че лекарството не е с изтекъл срок на годност. Поставете контейнера за остри предмети близо до Вас.
3. Намерете удобно, добре осветено място за поставяне на инжекция и проверете предписаната Ви доза.
4. Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.
5. Извадете спринцовката от блистера и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Не използвайте Nivestim, ако в течността има плаващи частици или ако има изтекла течност от спринцовката.
6. Дръжте спринцовката изправена, с иглата насочена нагоре. Отстранете защитната капачка от иглата. Спринцовката е готова за употреба. Възможно е да забележите малко мехурче въздух в спринцовката. Не е нужно да отстранявате въздушното мехурче преди инжектиране. Инжектирането на разтвора с въздушно мехурче е безвредно.
7. Решете къде да инжектирате Nivestim – намерете място в предната част на корема или в предната част на бедрото. Всеки път избирайте различно място за инжектиране. Не избирайте област, която е чувствителна, зачервена, със синини или белези. Ако Вашият лекар или медицинска сестра Ви препоръча, почистете областта на кожата с антисептична кърпичка.
8. Прищипете голяма област от кожата, като внимавате да не докосвате почистената област.
9. С другата ръка вкарайте иглата под ъгъл 45°.



10. Издърпайте леко буталото назад, за да проверите дали в спринцовката се появява кръв. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я поставете на друго място. Бавно натиснете буталото до изпразване на спринцовката.
11. След инжектиране на разтвора, извадете иглата от кожата.
12. Уверете се, че предпазителят за игла покрива иглата съгласно инструкциите за активен или пасивен предпазител по-долу.
13. Поставете спринцовката в контейнера за остри предмети. Не се опитвайте да поставите обратно защитната капачка.

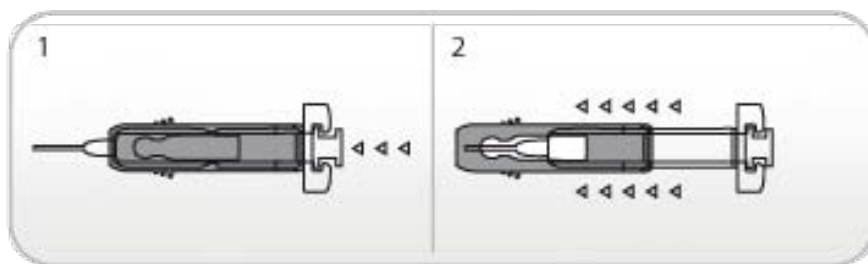
### **Запомнете**

Повечето хора могат да се научат сами да си поставят подкожна инжекция, но ако изпитвате много трудности, моля, не се страхувайте да поискате помощ и съвет от Вашия лекар или медицинска сестра.

### **Употреба на активен предпазител за игла UltraSafe за инжекционен/инфузионен разтвор на Nivestim 12 MU/ 0,2 ml**

Предварително напълнена спринцовка има прикрепен предпазител за игла UltraSafe, за защита от нараняване от иглата. При работа с предварително напълнена спринцовка дръжте ръцете си зад иглата.

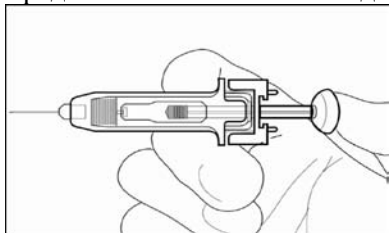
1. Направете инжекцията, като използвате техниката, описана по-горе.
2. Когато приключите инжектирането, плъзнете предпазителя на игла напред, докато иглата се покрие изцяло (устройство щраква на място).



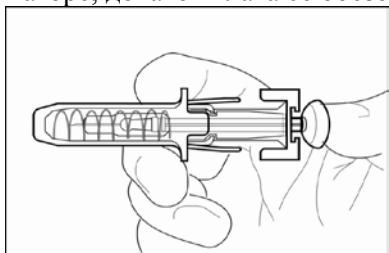
**Употреба на пасивен предпазител за игла UltraSafe за инжекционен/инфузионен разтвор на Nivestim 30 MU/ 0,5 ml и инжекционен/инфузионен разтвор на Nivestim 48 MU/ 0,5 ml**

Предварително напълнената спринцовка притежава прикрепен предпазител за игла UltraSafe, за предпазване от убождане с иглата. При работа с предварително напълнена спринцовка дръжте ръцете си зад иглата.

1. Инжектирайте, като използвате техниката, описана по-долу.
2. Натиснете буталото, докато държите ръба с пръсти до прилагане на цялата доза. Пасивният предпазител за игла **НЯМА** да се активира, освен ако не е приложена **ЦЯЛАТА** доза.



3. Извадете иглата от кожата, освободете буталото и позволете на спринцовката да се придвижи нагоре, докато иглата се обезопаси и заключи на място.



- Съхранявайте използваните спринцовки на място, недостъпно за деца.
- **НИКОГА** не поставяйте използваните спринцовки в кошчето за битови отпадъци.

**СЛЕДНАТА ИНФОРМАЦИЯ Е ПРЕДНАЗНАЧЕНА САМО ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ:**

Nivestim не съдържа консерванти. С оглед на възможния риск от микробно замърсяване, спринцовките Nivestim са само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури до 24 часа не се отразява на стабилността на Nivestim. Замразените предварително напълнени спринцовки могат да бъдат размразени и след това да се

съхраняват в хладилник за бъдеща употреба. Ако експозицията е повече от 24 часа или е замразяван повече от веднъж, Nivestim HE трябва да се използва.

Nivestim не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен описаните по-долу. Разределеният филграстим може да се адсорбира по стъклени и пластмасови материали, освен ако е разреден както е споменато по-долу.

Ако е необходимо, Nivestim може да се разреди с 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза. Не се препоръчва разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 микрограма) на ml. Разтворът трябва визуално да се прегледа преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици. За пациенти, лекувани с филграстим с концентрации под 1,5 MU (15 микрограма) на ml, към крайната концентрация от 2 mg/ml е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA).

Пример: В краен обем за инжектиране 20 ml, при общи дози под 30 MU (300 микрограма), филграстим трябва да се прилага с добавени 0,2 ml от 200 mg/ml (20%) разтвор на човешки албумин. При разреждане в 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза, Nivestim е съвместим със стъкло и различни пластмаси, включително PVC, полиолефин (съполимер от полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане: Била е демонстрирана химическа и физическа стабилност на приготвения инфузионен разтвор в периода на използване за 24 часа при 2°C-8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C-8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.