

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nivestim[®], rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu, 12 Mj./ 0,2 mL
Nivestim[®], rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu, 30 Mj./ 0,5 mL,
Nivestim[®], rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu, 48 Mj./0,5mL,
INN: filgrastim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nivestim 12 Mj./ 0,2mL, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan mL rastvora za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu sadrži 60 miliona jedinica (Mj.) (600 mikrograma) filgrastima*.

Jedan napunjen injekcioni špic sadrži 12 miliona jedinica (Mj.) (120 mikrograma) filgrastima u 0,2 mL (0,6 mg/mL).

Nivestim 30 Mj./ 0,5mL, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan mL rastvora sadrži 60 Mj. (miliona jedinica) [što odgovara 600 mikrograma] filgrastima*.

Jedan napunjen injekcioni špic sadrži 30 miliona jedinica (Mj.) (što odgovara 300 mikrograma) filgrastima u 0,5 mL (0,6 mg/mL).

Nivestim 48 Mj./ 0,5mL, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan mL rastvora sadrži 96 Mj. (miliona jedinica) [što odgovara 960 mikrograma] filgrastima*.

Jedan napunjen injekcioni špic sadrži 48 miliona jedinica (Mj.) (što odgovara 480 mikrograma) filgrastima u 0,5 mL (0,96 mg/mL).

*rekombinantni metionil stimulirajući faktor kolonije granulocita [G-CSF] proizveden u bakteriji *Escherichia Coli* (BL21) rekombinantnom DNK tehnologijom.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mL rastvora sadrži 50 mg sorbitola.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu.
Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Filgrastim je indikovano za smanjenje dužine trajanja neutropenije i incidence febrilne neutropenije kod pacijenata lečenih utvrđenom citotoksičnom hemioterapijom zbog maligniteta (sa izuzetkom hronične mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnog sindroma), kao i za smanjenje trajanja neutropenije kod pacijenata koji se podvrgavaju mijeloablativnoj terapiji posle koje se radi transplantacija koštane srži i za koje se smatra da su izloženi povećanom riziku od produžene teške neutropenije.

Bezbednost i efikasnost filgrastima je slična kod odraslih i kod dece koji primaju citotoksičnu hemioterapiju.

Filgrastim je indikovano za mobilizaciju autolognih progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPCs).

Dugotrajna primena filgrastima je indikovana kod pacijenata, dece i odraslih, sa teškom kongenitalnom, cikličnom ili idiopatskom neutropenijom i sa apsolutnim brojem neutrofila (ABN) $\leq 0.5 \times 10^9/L$ i istorijom teških ili rekurentnih infekcija, da se poveća broj neutrofila i smanji incidenca i trajanje događaja povezanih sa infekcijama.

Filgrastim je indikovano za terapiju perzistentne neutropenije (ABN manji ili jednak $1,0 \times 10^9/L$) kod pacijenata sa uznapredovalom HIV infekcijom, da se smanji rizik od bakterijske infekcije, kada druge mogućnosti terapije neutropenije ne daju zadovoljavajuće rezultate.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju filgrastimom treba primenjivati samo u saradnji sa onkološkim i hematološkim centrima koji imaju iskustva u primeni i lečenju sa faktorom stimulacije rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) i koji imaju neophodnu dijagnostičku opremu.

Postupke mobilizacije i afereze treba sprovoditi u saradnji sa onkološko-hematološkim centrima koji imaju prihvatljivo iskustvo u ovoj oblasti i gde se na odgovarajući način može sprovoditi praćenje hematopoetskih progenitorskih ćelija.

Standardna citotoksična hemioterapija

Doziranje

Preporučena doza filgrastima je 0,5 Mj./kg/dan (5 mikrograma/kg/dan). Prva doza filgrastima primenjuje se najmanje 24 sata nakon citotoksične hemioterapije.

U randomizovanim kliničkim studijama, bile su primenjene supkutane doze od 230 mikrograma/ m²/dan) (4,0- 8,4 mikrograma/kg/dan).

Dnevno doziranje filgrastimom treba nastaviti dok se broj neutrofila nakon očekivanog smanjenja na najnižu vrednost ne oporavi do normalnog raspona vrednosti. Nakon standardne hemioterapije solidnih tumora, limfoma i limfoidne leukemije očekuje se da je za potpuno postizanje ovih zahteva potrebno do 14 dana. Nakon indukcije i uspostavljanja terapije akutne mijeloidne leukemije, terapija može biti značajnije produžena (do 38 dana) u zavisnosti od vrste, doze i sheme primenjene citotoksične hemioterapije.

Kod pacijenata koji su na citotoksičnoj hemioterapiji, prolazni porast broja neutrofila se obično viđa 1-2 dana nakon započinjanja terapije filgrastimom. Međutim, radi održavanja terapijskog odgovora, terapiju filgrastimom ne treba prekidati pre nego što se broj neutrofila nakon očekivanog smanjenja na najniže vrednosti ne oporavi do normalnog raspona vrednosti. Ne preporučuje se prerano obustavljanje terapije filgrastimom, tj. pre nego što prođe vreme kada se očekuje da broj neutrofila bude na najmanjim vrednostima.

Način primene

Filgrastim se može primenjivati svakoga dana kao supkutana injekcija ili kao intravenska infuzija razblažena u 5% rastvoru glukoze, primenjena tokom 30 minuta (videti odeljak 6.6). U većini slučajeva poželjna je supkutana primena. Postoje dokazi iz studije primene jednokratne doze da trajanje efekta može biti kraće pri intravenskoj primeni doze. Klinički značaj ovih nalaza kod višestrukog doziranja nije jasan. Izbor načina primene trebalo bi da zavisi od individualnih kliničkih okolnosti.

Pacijenti na mijeloablativnoj terapiji koja prethodi transplantaciji koštane srži

Doziranje

Preporučena početna doza filgrastima je 1,0 Mj./kg/dan (10 mikrograma/kg/dan). Prva doza filgrastima primenjuje se najmanje 24 sata nakon citotoksične hemioterapije i u roku od 24 sata od infuzije koštane srži.

Kada prođe period smanjenja neutrofila na najmanje vrednosti, dnevnu dozu filgrastima treba titrirati u odnosu na odgovor neutrofila na sledeći način:

Apsolutni broj neutrofila (ABN)	Prilagođavanje doze filgrastima
ABN $>1,0 \times 10^9/L$ tokom 3 uzastopna dana	Smanjiti doze za 0,5 Mj./kg/dan (5 mikrograma/kg/dan)
Zatim, ako ABN ostane $>1,0 \times 10^9/L$ tokom naredna 3 uzastopna dana	Obustava primene filgrastima
Ako se ABN smanji $<1,0 \times 10^9/L$ tokom terapije, dozu filgrastima treba povećati u skladu sa gore navedenim uputstvom.	
ABN = Apsolutni broj neutrofila	

Način primene

Filgrastim se može primenjivati kao intravenska infuzija tokom 30 minuta ili tokom 24 sata, ili kao kontinuirana supkutana infuzija tokom 24 sata. Filgrastim treba razblažiti u 20 mL 5% rastvora glukoze (videti odeljak 6.6).

Za mobilizaciju PBPC-ova kod pacijenata koji se podvrgavaju mijelosupresivnoj ili mijeloablativnoj terapiji koja prethodi autologoj PBPC transplantaciji

Doziranje

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju progenitorskih ćelija iz periferne krvi (PBPC) kada se primenjuje kao monoterapija iznosi 1,0 Mj./kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) tokom 5-7 uzastopnih dana. Shema leukofereze: najčešće su dovoljne 1 ili 2 leukofereze 5. i 6. dana. U drugim situacijama mogu biti potrebne dodatne leukofereze. Doziranje filgrastimom treba održavati do poslednje leukofereze.

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju PBPC nakon mijelosupresivne hemioterapije je 0,5 Mj./kg/dan (5 mikrograma/kg/dan) svakoga dana, počevši od prvog dana nakon završetka hemioterapije, pa sve dok se broj neutrofila nakon očekivanog smanjenja na minimalne vrednosti, ne oporavi do normalnog raspona vrednosti. Leukoferezu treba sprovoditi tokom perioda porasta ABN od $<0,5 \times 10^9/L$ do $>5,0 \times 10^9/L$. Kod pacijenata koji nisu bili na dugotrajnoj intenzivnoj hemioterapiji, najčešće je dovoljna jedna leukofereza. U ostalim situacijama, preporučuju se dodatne leukofereze.

Način primene

Filgrastim za PBPC mobilizaciju kada se koristi sam:

Filgrastim se može davati kao 24-časovna supkutana kontinuirana infuzija ili kao pojedinačna supkutana injekcija. Za infuziju filgrastim treba razblažiti u 20 mL rastvora 5% glukoze (videti odeljak 6.6).

Filgrastim za PBPC mobilizaciju nakon mijelosupresivne hemoterapije:

Filgrastim treba primeniti kao supkutanu injekciju.

Za mobilizaciju progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPC) kod normalnih davalaca pre alogene transplantacije progenitorskih ćelija periferne krvi

Doziranje

Za mobilizaciju PBPC-ova kod zdravih donora, filgrastim treba primenjivati u dozi od 1,0 Mj./kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) tokom 4-5 uzastopnih dana. Leukoferezu treba započeti 5. dana i nastaviti do 6. dana ako je potrebno, radi sakupljanja 4×10^6 CD34+ ćelija/kg telesne mase primaoca.

Način primene

Nivestim treba primeniti supkutano.

Pacijenti sa teškom hroničnom neutropenijom (THN)

Doziranje

Kongenitalna neutropenija

Preporučena početna doza je 1,2 Mj./kg/dan (12 mikrograma/kg/dan) u jednoj dozi ili u podeljenim dozama.

Idiopatska ili ciklična neutropenija

Preporučena početna doza je 0,5 Mj./kg/dan (5 mikrograma/kg/dan) u jednoj dozi ili u podeljenim dozama.

Prilagođavanje doze

Filgrastim treba primenjivati svakodnevno supkutanom injekcijom sve dok se ne postigne broj neutrofila koji je veći od $1,5 \times 10^9/L$ i dok se on održava na toj vrednosti. Kada se postigne odgovor, potrebno je utvrditi minimalnu efektivnu dozu neophodnu za održavanje ove vrednosti. Radi održavanja odgovarajućeg broja neutrofila, potrebna je dugotrajna svakodnevna primena.

Nakon 1-2 nedelje terapije, početna doza se može udvostručiti ili prepoloviti u zavisnosti od odgovora pacijenta. Nakon toga doza se može individualno prilagođavati svake 1-2 nedelje radi održavanja prosečnog broja neutrofila između $1,5 \times 10^9/L$ i $10 \times 10^9/L$. Shema sa bržim povećanjem doze može se uzeti u obzir kod pacijenata sa teškim infekcijama. U kliničkim studijama, 97% pacijenata koji su odgovorili na terapiju, imalo je potpun odgovor postignut dozama ≤ 24 mikrograma/kg/dan. Kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom nije utvrđena bezbednost dugotrajne primene filgrastima u dozama većim od 24 mikrograma/kg/dan.

Način primene

Kongenitalna, idiopatska ili ciklična neutropenija: Filgrastim treba primeniti kao supkutanu injekciju.

Pacijenti sa HIV infekcijom

Doziranje

Korekcija neutropenije

Preporučena početna doza filgrastima je 0,1 Mj./kg/dan (1 mikrograma/kg/dan) svakoga dana sa titracijom do maksimalno 0,4 Mj./kg/dan (4 mikrograma/kg/dan), do postizanja normalnog broja neutrofila koji se može održavati ($ABN > 2,0 \times 10^9/L$). U kliničkim studijama, pri primeni ovih doza kod $>90\%$ pacijenata se javio odgovor i korekcija neutropenije je postignuta u proseku za 2 dana.

Kod malog broja pacijenata ($<10\%$), bile su potrebne doze do 1,0 Mj./kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) radi postizanja korekcije neutropenije.

Za održavanje normalnog broja neutrofila

Kada se postigne reverzija neutropenije, potrebno je utvrditi minimalnu efektivnu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se prilagođavanje početne doze sa 30 Mj./dan (300 mikrograma/dan), svaki drugi dan. Može biti potrebno i kasnije prilagođavanje doze, što se određuje u zavisnosti od ABN vrednosti pacijenta, radi održavanja broja neutrofila na vrednostima $>2,0 \times 10^9/L$. U kliničkim studijama, bilo je potrebno primenjivati dozu od 30 Mj./dan (300 mikrograma/dan) tokom jedan do sedam dana nedeljno, kako bi se apsolutni broj neutrofila održao na $> 2,0 \times 10^9/L$, sa srednjom učestalošću primene doza od 3 dana nedeljno. Može biti potrebna dugotrajna primena radi održavanja $ABN > 2,0 \times 10^9/L$.

Način primene

Korekcija neutropenije ili održavanje normalnog broja neutrofila: Filgrastim treba primeniti kao supkutanu injekciju.

Stariji pacijenti

U kliničkim ispitivanjima sa filgrastimom bio je uključen mali broj starijih pacijenata. Nisu sprovedene specifične studije kod ove grupe pacijenata. Zbog toga se ne mogu dati specifične preporuke doziranja za ove pacijente.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre

Studije sa filgrastimom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pokazale su da filgrastim pokazuje sličan farmakokinetički i farmakodinamski profil kao onaj koji je zabeležen kod zdravih ispitanika. U ovim situacijama nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijski pacijenti sa teškom hroničnom neutropenijom i malignom bolešću

Šezdesetpet procenata (65%) pacijenata ispitivanih u studiji teške hronične neutropenije bili su mlađi od 18 godina. Kod ove starosne grupe, koju uglavnom čine pacijenti sa urođenom neutropenijom, efikasnost filgrastima je bila jasna. Nije bilo razlika u bezbednosnom profilu i između pedijatrijskih pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom.

Podaci iz kliničkih studija kod pedijatrijskih pacijenata ukazuju da je bezbednost i efikasnost filgrastima slična kod odraslih i dece koji su dobijali citotoksičnu hemioterapiju.

Preporuke za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata su iste kao i preporuke za odrasle koji primaju mijelosupresivnu citotoksičnu hemioterapiju.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci (navedenih u odeljku 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja i mere opreza za sve indikacije

Preosetljivost

Kod pacijenata lečenih filgrastimom prijavljene su reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, koje se javljaju na početku ili tokom naknadnog lečenja. Kod pacijenata sa klinički značajnom preosetljivošću treba trajno prekinuti primenu leka Nivestim. Ne treba primenjivati lek Nivestim kod pacijenata kod kojih u anamnezi postoji reakcija preosetljivosti na filgrastim ili pegfilgrastim.

Neželjena dejstva na plućima

Slučajevi neželjenih reakcija na plućima, naročito intersticijalna pneumonija, prijavljeni su posle primene G-CSF. Pacijenti sa anamnestičkim podacima o skorašnjoj plućnoj infiltraciji ili pneumoniji mogu imati povećan rizik. Pojava znakova na nivou pluća, kao što su kašalj, groznica i dispneja sa radiološkim znacima plućne infiltracije i pogoršanja plućne funkcije mogu biti znaci koji prethode respiratornom distress sindromu kod odraslih (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). U ovim slučajevima treba prekinuti primenu filgrastima i primeniti odgovarajuću terapiju.

Glomerulonefritis

Kod pacijenata koji su primali filgrastim ili pegfilgrastim prijavljen je glomerulonefritis. Generalno, simptomi glomerulonefritisa se povlače nakon smanjenja doze ili prekida primene filgrastima ili pegfilgrastima. Savetuje se laboratorijsko praćenje analize urina.

Sindrom povećane propustljivosti kapilara

Sindrom povećane propustljivosti kapilara, koji može ugroziti život ako se ne počne sa lečenjem na vreme, prijavljen je nakon primene faktora stimulacije granulocitne kolonije i karakteriše ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokonzracija. Pacijente kod kojih se jave simptomi sindroma povećane propustljivosti kapilara treba pažljivo pratiti i treba im primeniti standardnu simptomatsku terapiju, koja može uključiti i potrebu za intenzivnim lečenjem. (videti odeljak 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezine

Obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i rupture slezine su zabeleženi kod pacijenata i zdravih donora nakon primene filgrastima. Pojedini slučajevi rupture slezine imali su fatalan ishod. Zbog toga veličinu slezine treba pažljivo pratiti (npr. kliničkim pregledima, ultrazvukom). Moguću dijagnozu rupture

slezine treba uzeti u obzir kod donora i/ili pacijenata koji se žale na bol u gornjem levom delu abdomena ili vrha ramena. Zabeleženo je da smanjenje doze usporava ili zaustavlja dalji rast slezine kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom, ali kod 3% pacijenata bila je neophodna splenektomija.

Rast malignih ćelija

G-CSF može podstaći rast mijeloidnih ćelija *in vitro*, a slični efekti se mogu primetiti i na nekim nemijeloidnim ćelijama *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili hronična mijeloidna leukemija

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene filgrastima kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom ili hroničnom mijeloidnom leukemijom. Zbog toga filgrastim nije indikovano u ovim stanjima. Neophodan je poseban oprez u razlikovanju dijagnoza blastne transformacije hronične mijeloidne leukemije i akutne mijeloidne leukemije (AML).

Akutna mijeloidna leukemija

Usled ograničenih podataka o bezbednosti i efikasnosti primene kod pacijenata sa sekundarnom akutnom mijeloidnom leukemijom (AML), filgrastim treba primenjivati sa oprezom. Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene filgrastima kod pacijenata mlađih od 55 godina sa *de novo* akutnom mijeloidnom leukemijom i dobrim citogenetskim nalazom [t (8;21), t(15;17) i inv (16)].

Trombocitopenija

Kod pacijenata koji primaju filgrastim zabeležena je trombocitopenija. Broj trombocita treba pažljivo pratiti, naročito tokom prvih nekoliko nedelja terapije filgrastimom. Potrebno je razmotriti privremeni prekid primene ili smanjenje doze filgrastima kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom koja razvija trombocitopeniju (broj trombocita < 100 x 10⁹/L).

Leukocitoza

Broj leukocita od 100 x 10⁹/L ili veći uočen je kod manje od 5% pacijenata koji su dobijali filgrastim u dozama većim od 0,3 Mj./kg/dan (3 mikrograma/kg/dan). Nisu prijavljeni neželjeni efekti koji su mogli direktno da doprinesu ovom stepenu leukocitoze. Međutim, s obzirom na potencijalne rizike povezane sa teškom leukocitozom, tokom terapije filgrastimom potrebno je redovno određivati broj leukocita. Ako broj leukocita pređe 50 x 10⁹/L nakon očekivanih minimalnih vrednosti neutrofila, treba odmah prekinuti primenu filgrastima. Međutim, ako tokom perioda primene filgrastima radi mobilizacije PBPC broj leukocita bude veći od 70 x 10⁹/L, terapiju filgrastimom treba prekinuti ili smanjiti dozu.

Imunogenost

Kao i kod svih proteina koji se primenjuju u terapiji, postoji mogućnost pojave imunogenosti. Stopa stvaranja antitela protiv filgrastima je generalno niska. Vezujuća antitela se javljaju, što se i očekuje kod svih bioloških lekova; međutim, za sada ona nisu povezana sa neutrališućom aktivnošću.

Aortitis

Kod zdravih osoba i pacijenata obolelih od raka nakon primene G-CSF-a zabeležen je aortitis, čiji su simptomi uključivali groznicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povećane vrednosti zapaljenjskih markera (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnostikovano CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primene G-CSF-a (videti odeljak 4.8).

Posebna upozorenja i mere opreza povezane s komorbiditetima

Posebne mere opreza kod naslednog obeležja srpastih ćelija i oboljenja srpastih ćelija

Kod pacijenata sa naslednim oboljenjima srpastih ćelija ili oboljenjem srpastih ćelija koji su bili na terapiji filgrastimom, prijavljeni su slučajevi pojave krize srpastih ćelija, koje su u nekim slučajevima bile fatalne. Potrebno je da lekari budu oprezni pri primeni filgrastima kod pacijenata sa naslednim oboljenjem srpastih ćelija ili oboljenjem srpastih ćelija.

Osteoporoza

Kod pacijenata sa postojećim osteoporotičnim oboljenjem kostiju koji podležu kontinuiranoj terapiji filgrastimom tokom više od 6 meseci, može biti potrebno praćenje gustine koštane mase.

Poseban oprez kod pacijenata s malignom bolešću

Filgrastim ne bi trebalo primenjivati radi povećanja doze citotoksične terapije iznad standardnog režima doziranja.

Rizik udružen sa povećanim dozama hemioterapije

Potreban je poseban oprez kod primene filgrastima kod pacijenata na hemioterapiji visokim dozama s obzirom da nema dokaza o boljem efektu ishoda lečenja maligniteta, a veće doze hemioterapeutskih lekova mogu dovesti do povećanja toksičnosti uključujući srčane, plućne, neurološke i dermatološke efekte (molimo da pogledate Sažetak karakteristika leka primenjenog hemioterapeutskog leka).

Efekat hemioterapije na eritrocite i trombocite

Monoterapija filgrastimom ne isključuje trombocitopeniju i anemiju nastalu zbog mijelosupresivne hemioterapije. Zbog moguće primene većih doza hemioterapije (npr. pune doze prema shemi doziranja) pacijent može biti pod većim rizikom od trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovno praćenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez kada se, sami ili u kombinaciji, primenjuju hemioterapeutske lekovi za koje se zna da uzrokuje tešku trombocitopeniju.

Pokazano je da primena filgrastim-mobilisanih PBPC smanjuje težinu i dužinu trajanja trombocitopenije nakon mijelosupresivne i mijeloablativne hemioterapije.

Ostale posebne mere opreza

Nisu ispitani efekti filgrastima kod pacijenata sa značajnim smanjenjem broja mijeloidnih progenitorskih ćelija. Filgrastim primarno deluje na prekursore neutrofila i tako utiče na povećanje broja neutrofila. Zbog toga, kod pacijenata sa smanjenim brojem prekursora, odgovor neutrofila na terapiju može biti smanjen (kao kod pacijenata sa opsežnom radioterapijom ili hemioterapijom ili onih sa tumorskom infiltracijom koštane srži).

Vaskularna oboljenja, uključujući venookluzivna oboljenja i poremećaje volumena tečnosti, povremeno su prijavljivana kod pacijenata koji su podvrgnuti visokim dozama hemioterapijskih lekova, nakon koje je sledila transplantacija.

Prijavljeni su slučajevi bolesti odbacivanja presađenog organa (engl. *Graft versus Host Disease* GvHD) i smrtnih ishoda kod pacijenata koji su primali G-CSF nakon alogene transplantacije koštane srži (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Pojačana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorom rasta povezana je sa prolaznim pozitivnim nalazima na snimcima kostiju. Ovo treba uzeti u obzir kada se interpretiraju ovi nalazi.

Posebne mere opreza kod pacijenata koji se podvrgavaju PBPC mobilizaciji

Mobilizacija

Ne postoje ranije randomizovana poređenja dve preporučene metode mobilizacije (samo filgrastimom ili u kombinaciji sa mijelosupresivnom hemioterapijom) u okviru iste populacije pacijenata. Stepenn variranja između pojedinih pacijenata i između rezultata laboratorijskog određivanja broja CD34⁺ ćelija, teško je moguće direktno poređenje različitih studija. Zbog toga je teško preporučiti najpovoljniju optimalnu metodu. Izbor metode mobilizacije treba razmotriti uzimajući u obzir sveobuhvatan cilj terapije kod svakog pacijenta ponaosob.

Prethodno izlaganje citotoksičnim agensima

Pacijenti koji su nekada bili podvrgnuti opsežnoj mijelosupresivnoj terapiji, možda neće pokazati dovoljnu mobilizaciju PBPC koja je potrebna za postizanje preporučene minimalne vrednosti ($\geq 2.0 \times 10^6$ CD34⁺ ćelija/kg) ili ubrzanje oporavka trombocita u istoj meri.

Neki citotoksični lekovi ispoljavaju posebnu toksičnost prema progenitorskim ćelijama hematopoeze i mogu negativno uticati na njihovu mobilizaciju. Kada se lekovi kao što su melfalan, karmustin (BCNU) i karboplatin primenjuju tokom dužeg vremenskog perioda pre pokušaja mobilizacije progenitorskih ćelija, može doći do smanjenja broja dobijenih progenitorskih ćelija koje je moguće mobilisati. Međutim, pokazano je da je primena melfalana, karboplatina ili BCNU zajedno sa filgrastimom efikasna u mobilizaciji progenitorskih ćelija. Kada se planira transplantacija PBPC savetuje se planiranje procedure mobilizacije matičnih ćelija tokom rane terapijske faze. Kod ovih pacijenata je pre primene hemioterapije visokim dozama potrebno obratiti posebnu pažnju na broj mobilisanih progenitorskih ćelija. Ako broj dobijenih ćelija nije dovoljan, mereno prema gore navedenim kriterijumima, treba uzeti u obzir alternativne forme terapije koje ne zahtevaju potporu progenitorskih ćelija.

Procena dobijenih progenitorskih ćelija

U proceni broja progenitorskih ćelija dobijenih kod pacijenata lečenih filgrastimom, posebnu pažnju obratiti na metode kvantifikacije. Rezultati analize protočne citometrije broj CD34⁺ ćelija varirao je u zavisnosti od preciznosti metodologije koja je korišćena, i zbog toga je potrebno sa oprezom interpretirati preporuke koje se baziraju na studijama drugih laboratorija.

Statistička analiza odnosa broja ponovno unetih CD34⁺ ćelija i brzine oporavka trombocita nakon hemioterapije visokim dozama ukazuju na složen ali stabilan kontinuirani odnos.

Preporuka o minimalnom broju dobijenih ćelija od $\geq 2.0 \times 10^6$ CD34⁺ ćelija/kg bazira se na objavljenim iskustvima koja su dovela do odgovarajućeg hematološkog oporavka. Rezultati koji su veći od ovog minimalnog izgleda da se mogu dovesti u vezu sa bržim oporavkom, a rezultati koji su manji, dovode se u vezu sa sporijim oporavkom.

Posebne mere opreza kod zdravih donora koji se podvrgavaju mobilizaciji iz progenitorskih ćelija iz periferne krvi

Mobilizacija PBPC (progenitorskih ćelija iz periferne krvi) ne dovodi do direktne kliničke koristi kod zdravih donora i treba je uzeti u obzir samo u cilju alogene transplantacije matičnih ćelija.

Mobilizaciju PBPC treba uzeti u obzir samo kod donora koji zadovoljavaju uobičajene kliničke i laboratorijske kriterijume za donaciju matičnih ćelija, vodeći računa o posebnoj predostrožnosti hematoloških vrednosti i infektivnim bolestima.

Bezbednost i efikasnost filgrastima nije procenjena kod zdravih donora mlađih od 16 i starijih od 60 godina.

Prolazna trombocitopenija (broj trombocita $< 100 \times 10^9/L$) nakon primene filgrastima i leukofereze uočena je kod 35% ispitanika. Pored toga, prijavljena su dva slučaja kada je broj trombocita bio $< 50 \times 10^9/L$ što se smatra posledicom procedure leukofereze.

Ako je potrebno više od jedne leukofereze, posebnu pažnju treba obratiti na donore čiji broj trombocita ne sme biti $< 100 \times 10^9/L$ pre leukofereze; generalno, afereza se ne sme sprovoditi ako je broj trombocita $< 75 \times 10^9/L$.

Leukoferezu ne treba sprovoditi kod donora koji dobijaju antikoagulantnu terapiju ili imaju dokazani poremećaj hemostaze.

Donore koji primaju G-CSF zbog mobilizacije PBPC treba pratiti sve dok se hematološki parametri ne vrate na normalu.

Kod zdravih donora nakon primene G-CSF uočene su prolazne citogenetske abnormalnosti. Nije poznat značaj ovih promena. Ipak, ne može se isključiti rizik od nastajanja malignog mijeloidnog klon. Preporučuje se da centri za aferezu sprovode sistemsku notifikaciju i praćenje donora matičnih ćelija tokom najmanje 10 godina, kako bi se osiguralo dugoročno praćenje bezbednosti.

Posebne mere opreza kod primaoca alogenih progenitorskih ćelija iz periferne krvi mobilisanih filgrastimom
Sadašnji podaci ukazuju na to da imunske interakcije između presađenih alogenih PBPC i primaoca mogu biti povezane sa povećanim rizikom od akutne i hronične reakcije presađenog organa protiv primaoca GvHD, u poređenju sa omim nakon transplantacije koštane srži.

Posebne mere opreza kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom

Filgrastim se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškom kongenitalnom neutropenijom kod kojih se razvila leukemija ili sa dokazanim razvojem leukemije.

Broj krvnih ćelija

Javlja se i promene broja drugih krvnih ćelija, uključujući anemiju i prolazni porast mijeloidnih progenitora, što zahteva pažljivo praćenje broja ćelija krvi.

Transformacija do leukemije ili mijelodisplastičnog sindroma

Potrebno je poseban oprez u dijagnozi teške hronične neutropenije da bi se uočile razlike u odnosu na ostale hematološke poremećaje kao što su aplastična anemija, mijelodisplazija i mijeloidna leukemija. Pre započinjanja terapije potrebno je uraditi kompletnu i diferencijalnu analizu krvne slike sa određivanjem broja trombocita i procenom morfologije koštane srži i kariotipa.

U kliničkim studijama kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom lečenih filgrastimom učestalost mijelodisplastičnog sindroma (MDS) ili leukemije bila je mala (u proseku 3%). Ovo zapažanje se odnosi samo na pacijente sa kongenitalnom, urođenom neutropenijom. MDS i leukemija su prirodne komplikacije bolesti i njihova povezanost sa primenom filgrastima nije sigurna. U podskupu od oko 12% pacijenata koji su na početku terapije imali normalni citogenetski nalaz, kasnije su pri ponovljenim rutinskim analizama otkriveni poremećaji, uključujući monozomiju 7. Trenutno nije jasno da li će dugotrajna terapija kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom povećati sklonost ka citogenetskim nepravilnostima, mijelodisplastičnom sindromu (MDS) ili leukemijskoj transformaciji. Preporučuje se da se kod pacijenata redovno (u proseku na svakih 12 meseci) vrše ispitivanja morfologije i citogenetike koštane srži.

Ostale posebne mere opreza

Potrebno je isključiti uzročnike prolazne neutropenije, kao što je virusna infekcija.

Hematurija je bila česta, a proteinurija je nastupila kod malog broja pacijenata. Potrebno je redovno vršiti analize urina radi praćenja ovih pojava.

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene filgrastima kod novorođenčadi i pacijenata sa autoimunom neutropenijom.

Posebne mere opreza kod pacijenata sa HIV infekcijom

Broj krvnih ćelija

Apsolutni broj neutrofila (ABN) treba pažljivo pratiti, naročito tokom prvih nedelja terapije filgrastimom. Neki pacijenti mogu odgovoriti na početnu dozu filgrastima veoma brzo i sa značajnim porastom broja neutrofila. Preporučuje se da se ABN određuje svakodnevno tokom prvih 2-3 dana primene filgrastima. Zatim, preporučuje se da se ABN određuje najmanje dva puta nedeljno tokom prve dve nedelje i kasnije jednom nedeljno ili jednom svake druge nedelje tokom održavanja terapije. Tokom povremenog doziranja sa 30 Mj./dan (300 mikrograma/dan) filgrastima, vremenom može doći do značajnih odstupanja ABN kod pacijenata. U cilju određivanja najnižeg apsolutnog broja neutrofila kod pacijenata, preporučuje se uzimanje uzoraka krvi za određivanje apsolutnog broja neutrofila neposredno pre svakog planiranog doziranja filgrastimom.

Rizik povezan sa povećanim dozama mijelosupresivnih lekova

Monoterapija filgrastimom ne isključuje trombocitopeniju i anemiju nastalih usled mijelosupresivne terapije. Zbog mogućnosti dobijanja većih doza ili većeg broja ovih lekova sa filgrastimom, pacijenti mogu biti izloženi većem riziku od nastanka trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovno praćenje broja krvne slike (videti u tekstu iznad).

Infekcije i maligniteti uzrokovani mijelosupresijom

Neutropenija može nastati usled oportunističkih infekcija koje infiltriraju koštanu srž kao što je *Mycobacterium avium* kompleks ili maligniteti kao što je limfom. Kod pacijenata sa poznatim infekcijama koje infiltriraju koštanu srž ili malignitetom, treba uzeti u obzir primenu adekvatne terapije za lečenje osnovne bolesti istovremeno sa primenom filgrastima u terapiji neutropenije. Nisu dovoljno ispitani efekti filgrastima na neutropeniju nastalu kao posledica infekcije koja infiltrira koštanu srž ili maligniteta.

Svi pacijenti

Poklopac klipca i štitnik za iglu šprica leka Nivestim nisu izrađeni od prirodne gume, odnosno lateksa.

Lek Nivestim sadrži sorbitol (E420). Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Nivestim sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, što odgovara esencijalnom "slobodnom natrijumu".

U cilju unapređenja praćenja stimulirajućih faktora granulocitnih kolonija (G-CSF), zaštićeni naziv primenjenog leka treba jasno navesti u medicinskoj dokumentaciji (kartonu) pacijenta.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nije do kraja procenjena bezbednost i efikasnost primene filgrastima istog dana kao i mijelosupresivna citotoksična hemioterapija. S obzirom na to da osetljivost mijeloidnih ćelija koje se brzo dele, prema mijelosupresivnoj citotoksičnoj hemioterapiji, primena filgrastima se ne preporučuje u periodu od 24 sata pre do 24 sata nakon hemioterapije. Preliminarni dokazi kod malog broja pacijenata koji su istovremeno lečeni filgrastimom i 5-fluorouracilom ukazuju na to da se neutropenija može pogoršati.

U kliničkim studijama nisu još uvek ispitane moguće interakcije sa ostalim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima.

S obzirom da litijum stimuliše oslobađanje neutrofila, verovatno će potencirati efekat filgrastima. Iako ova interakcija nije formalno ispitana, nema dokaza da je ona štetna.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podataka o primeni filgrastima kod trudnica nema ili su oni ograničeni. U ispitivanjima na životinjama pokazana je reproduktivna toksičnost. Kod kunića je uočena povećana incidenca gubitka embriona pri visokom višestrukum kliničkom izlaganju i kada postoji maternalna toksičnost (videti odeljak 5.3). Postoje izveštaji u literaturi koji pokazuju da filgrastim kod trudnica prolazi kroz placentu.

Ne preporučuje se terapija filgrastimom tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se filgrastim/metaboliti izlučuju u mleku majki. Rizik za novorođenčad/odojčad se ne može isključiti. Prilikom donošenja odluke o prekidu dojenja ili prekidu terapije lekom Nivestim treba uzeti u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

Filgrastim nije uticao na reproduktivnu sposobnost ili plodnost kod mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Filgrastim može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Nakon primene filgrastima može da dođe do vrtoglavice (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

Najozbiljnija neželjena dejstva do kojih može doći tokom terapije filgrastimom obuhvataju: anafilaktičku reakciju, ozbiljne plućne neželjene događaje (uključujući intersticijalnu bolest pluća i sindrom akutnog respiratornog distresa), sindrom povećane propustljivosti kapilara, splenomegaliju/rupturu slezine, prelaz u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom, reakcije presađenog organa protiv primaoca (GvHD) kod pacijenata koji primaju alogenu transplantaciju koštane srži ili transplantaciju progenitorskih ćelija iz periferne krvi, kao i krizu srpastih ćelija kod pacijenata sa oboljenjem srpastih ćelija.

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su pireksija, muskuloskeletni bol (što uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgiju, mijalgiju, bol u ekstremitetima, mišićno-koštani bol, mišićno-koštani bol u grudima, bol u vratu), anemiju, povraćanje i mučninu. U kliničkim studijama kod pacijenata sa karcinomom najčešća neželjena reakcija bio je muskuloskeletni bol koji je bio blag do umeren kod 10% pacijenata i težak kod 3% pacijenata.

b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabelama ispod su navedene neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama i tokom spontanog prijavljivanja. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije				
	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)
Infekcije i infestacije		Sepsa, Bronhitis, Infekcije gornjeg respiratornog trakta, Infekcije urinarnog trakta			
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija Anemija ^e	Splenomegalija ^a Smanjene vrednosti hemoglobina ^c	Leukocitoza ^a	Ruptura slezine ^a Anemija srpastih ćelija sa krizom	
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost Preosetljivost na lek ^a Reakcija odbacivanja presađenog organa (<i>Graft versus host disease GvHD</i>) ^b	Anafilaktička reakcija	

Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit ^a Povećane vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi	Hiperurikemija, Povećane koncentracije mokraćne kiseline u krvi	Smanjene vrednosti glukoze u krvi Pseudogicht ^a (<i>Chondrocalcinosis</i> <i>Pyrophosphate</i>) Poremećaji volumena tečnosti	
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica			
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja ^a	Vrtoglavica Hipoestezija Parestezija			
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija Hipotenzija	Venookluzivna bolest ^d	Sindrom povećane propustljivosti kapilara ^a Aortitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Hemoptiza Dispnea Kašalj ^a Orofaringealni bol ^{a,c} Epistaksa	Akutni respiratorni distress sindrom ^a Respiratorna slabost ^a Plućni edem ^a Plućna hemoragija Intersticijalna bolest pluća ^a Plućna infiltracija ^a Hipoksija		
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja ^{a,e} Povraćanje ^{a,e} Mučnina ^a	Bol u ustima Konstipacija ^c			
Hepatobilijarni poremećaji		Hepatomegalija Povećane vrednosti alkalne fosfataze	Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze Povećane vrednosti gama-glutamilttransferaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija ^a	Osip ^a Eritem	Makulopapularni osip	Kožni vaskulitis ^a <i>Sweets</i> syndrome (akutna febrilna neutrofilna dermatoza)	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Muskuloskeletni bol ^c	Mišićni spazam	Osteoporoza	Smanjenje gustine kostiju Pogoršanje reumatoidnog artritisa	

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Dizurija Hematurija	Proteinurija	Glomerulonefritis Abnormalnosti u urinu	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Zamor ^a Zapaljenje sluzokože ^a Pireksija	Bol u grudima ^a Bol ^a Astenija ^a Malaksalost ^c Periferni edem ^e	Reakcije na mestu primene injekcije		
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije		Transfuziona reakcija ^e			

^a Videti deo c (Opis odabranih neželjenih dejstava)

^b Prijavljeni su slučajevi bolesti odbacivanja transplantiranog organa (GvHD) i smrtni ishodi kod pacijenata nakon alogene transplantacije koštane srži (videti deo c)

^c Uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgiiju, mialgiiju, bol u ekstremitetima, muskuloskeletni bol, muskuloskeletni bol u grudima, bol u vratu

^d Slučajevi su zabeleženi u post-marketingškom praćenju kod pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji koštane srži ili mobilizaciji progenitorskih ćelija iz periferne krvi (PBPC)

^e Neželjena dejstva sa povećanom učestalošću kod pacijenata koji primaju filgrastim u poređenju sa placebom i povezane s posledicama osnovne maligne bolesti ili citotoksične hemoterapije.

c. Opis odabranih neželjenih reakcija

Preosetljivost

U kliničkim studijama i tokom post-marketingškog praćenja na početku terapije ili u naknadnim terapijama prijavljene su reakcije preosetljivosti koje uključuju anafilaksu, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju. Sve u svemu, izveštaji su bili češći nakon intravenske primene. U nekim slučajevima, simptomi se javljaju nakon ponovne primene leka (*rechallenge-a*), što ukazuje na uzročno-posledičnu povezanost. Filgrastim treba trajno isključiti kod pacijenata kod kojih se jave ozbiljne alergijske reakcije.

Plućna neželjena dejstva

U kliničkim studijama i tokom post-marketingškog praćenja prijavljene su plućne neželjene reakcije uključujući intersticijalnu bolest pluća, edem pluća, i plućnu infiltraciju, u nekim slučajevima sa ishodom u vidu respiratorne insuficijencije ili akutnog respiratornog distresa sindroma (ARDS), koji mogu biti fatalni (videti odeljak 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezine

Tokom primene filgrastima povremeno su prijavljeni slučajevi splenomegalije i ruptуре slezine. Pojedini slučajevi ruptуре slezine imali su fatalan ishod (videti odeljak 4.4).

Sindrom povećane propustljivosti kapilara

U post-marketingškom praćenju prijavljeni su slučajevi sindroma povećane propustljivosti kapilara prilikom primene faktora stimulacije granulocitne kolonije. Ovo se generalno javljalo kod pacijenata sa uznapredovalom malignom bolešću, sepsom, pacijenata koji su na hemoterapiji većim brojem lekova ili onih koji su podvrgnuti aferezi (videti odeljak 4.4).

Kožni vaskulitis

Tokom post-marketingškog praćenja kutani vaskulitis je prijavljen kod pacijenata lečenih filgrastimom. Mehanizam vaskulitisa kod pacijenata koji primaju filgrastim nije poznat. Tokom dugotrajne primene kožni vaskulitis je zabeležen kod 2% pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom.

Leukocitoza

Leukocitoza (broj leukocita $>50 \times 10^9/L$) je zabeležena kod 41% zdravih donora, a prolazna trombocitopenija (broj trombocita $<100 \times 10^9/L$) nakon primene filgrastima, dok je leukofereza uočena kod 35% donora (videti odeljak 4.4).

Sweet-ov sindrom

Tokom post-marketinškog praćenja prijavljeni su slučajevi Sweet-ovog sindroma (akutna febrilna neutrofilna dermatoza).

Pseudogiht (hondrokalcinoza pirofosfat)

Pseudogiht (hondrokalcinoza pirofosfat) je prijavljen kod pacijenata sa karcinomom koji primaju filgrastim.

Reakcije odbacivanja presađenog organa (GvHD)

Prijavljeni su slučajevi odbacivanja presađenog organa (GvHD) i slučajevi sa smrtnim ishodom kod pacijenata koji su dobijali G-CSF nakon alogene transplantacije koštane srži (videti odeljake 4.4 i 5.1).

d. Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih studija kod pedijatrijskih pacijenata ukazuju da je bezbednost i efikasnost filgrastima slična kod odraslih i dece koji su dobijali citotoksičnu hemoterapiju, što ukazuje na to da ne postoje razlike u farmakokinetici filgrastima koje su vezane za starosnu dob. Jedina potvrđena neželjena reakcija bila je muskulokoštani bol, što se nije razlikovalo od iskustva koje postoji kod odrasle populacije.

Nema dovoljno podataka za dalju procenu upotrebe filgrastima kod pedijatrijske populacije.

e. Ostale posebne grupe populacije

Stariji pacijenti

Nisu uočene razlike u bezbednosti i efikasnosti između ispitanika starijih od 65 godina i mlađih odraslih osoba (>18 godina) koji su primali citotoksičnu hemioterapiju a kliničko iskustvo nije pokazalo razlike u odgovoru na terapiju između starijih i mlađih odraslih pacijenata. Nema dovoljno podataka za procenu primene filgrastima kod starijih osoba u drugim odobrenim indikacijama za ovaj lek.

Pedijatrijski pacijenti sa teškom hroničnom neutropenijom

Slučajevi smanjene gustine kostiju i osteoporoze zabeleženi su kod pedijatrijskih pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom a koji su i na hroničnoj terapiji filgrastimom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu utvrđeni efekti predoziranja filgrastimom. Prekid terapije filgrastimom obično dovodi do smanjenja cirkulišućih neutrofila za 50% u roku od 1 do 2 dana, koji se vraćaju na normalne vrednosti tokom 1 do 7 dana.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunostimulatori, faktori stimulisanja kolonije

ATC šifra: L03AA02

Nivestim je biološki sličan lek. Detaljnije informacije su dostupne na internet stranici Evropske agencije za lekove <http://www.ema.europa.eu>

Humani G-CSF je glikoprotein koji reguliše stvaranje i oslobađanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Filgrastim sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim) koji uzrokuje značajno povećanje broja neutrofila u perifernoj krvi tokom 24 sata, sa malim porastom broja monocita. Kod nekih pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom filgrastim može takođe izazvati malo povećanje broja cirkulišućih eozinofila i bazofila u odnosu na njihove početne vrednosti; kod nekih od ovih pacijenata eozinofilija i bazofilija mogu postojati i pre terapije. Porast broja neutrofila je dozno zavistan pri primeni preporučenih doza. Neutrofili stvoreni kao odgovor na filgrastim pokazuju normalnu ili pojačanu funkciju kako je pokazano u testovima hemotaksične i fagocitne funkcije. Nakon završetka terapije filgrastimom, broj cirkulišućih neutrofila se smanjuje za 50% u roku od 1-2 dana i vraća na normalne vrednosti u roku od 1-7 dana.

Primena filgrastima kod pacijenata na citotoksičnoj hemioterapiji dovodi do značajnog smanjenja incidence, težine i dužine trajanja neutropenije i febrilne neutropenije. Terapija filgrastimom značajno smanjuje dužinu trajanja febrilne neutropenije, primenu antibiotika i hospitalizaciju nakon indukcije hemioterapije akutne mijeloidne leukemije ili mijeloablativne terapije praćene transplantacijom koštane srži. Incidenca groznice i dokumentovane infekcije nije bila smanjena ni u jednom od tih slučajeva. Dužina trajanja groznice nije bila smanjena kod pacijenata koji su primali mijeloablativnu terapiju pre presađivanja koštane srži.

Primena samog filgrastima ili nakon hemioterapije, mobilise hematopoetske progenitorske ćelije u perifernu krv. Ove autologne progenitorske ćelije iz periferne krvi mogu se sakupiti i dati infuzijom nakon visokih doza citotoksične terapije bilo umesto presađivanja koštane srži ili uz presađivanje koštane srži. Infuzija progenitorskih ćelija iz periferne krvi ubrzava hematopoetski oporavak, smanjujući trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i potrebu za transfuzijom trombocita.

Kada se kod pacijenata koji su primili alogeno mobilisane PBPC primeni filgrastim dolazi do mnogo bržeg hematološkog oporavka, što dovodi do značajnog skraćenja vremena potrebnog za oporavak nepodržanih trombocita, u poređenju sa alogenom transplantacijom koštane srži.

Jedna retrospektivna Evropska studija koja je procenjivala primenu G-SCF nakon alogene transplantacije koštane srži kod pacijenata sa akutnom leukemijom ukazala je na povećani rizik od GvHD, smrtnosti povezane sa terapijom (TRM) i smrtnosti kada je primenjen G-CSF. U odvojenoj retrospektivnoj internacionalnoj studiji kod pacijenata sa akutnom i hroničnom mijeloidnom leukemijom, nije uočen efekat na rizik od GvHD, TRM i mortalitet. Metaanalize studija alogene transplantacije, koje su uključivale rezultate 9 prospektivnih randomizovanih ispitivanja, 8 retrospektivnih studija i 1 studiju kontrolisanog slučaja, nisu zabeležile efekat na rizike od akutnog GvHD, hroničnog GvHD ili rane smrtnosti povezane sa terapijom.

Relativni rizik (95% CI) od reakcije odbacivanja organa (GvHD) i smrtnosti povezane s terapijom (TRM) Nakon čega sledi terapija sa G-CSF posle transplantacije koštane srži					
Publikacije	Period ispitivanja	N	Stepen akutne GvHD II-IV	Hronični GvHD	TRM
Metaanaliza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna studija (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internacionalna retrospektivna studija (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analizu čine studije koje uključuju transplantacije koštane srži tokom ovog perioda; u nekim studijama je korišćen GM-CSF

^b Analizu čine pacijenti sa transplantacijom koštane srži tokom ovog perioda

Primena filgrastima za mobilizaciju progenitorskih ćelija iz periferne krvi kod zdravih donora pre alogene transplantacije progenitorskih ćelija iz periferne krvi

Kod zdravih donora, primena 1 Mj./kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) primljena supkutano tokom 4-5 uzastopnih dana omogućava prikupljanje $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ ćelija/kg telesne mase primaoca kod većine donora, nakon dve leukofereze.

Primena filgrastima kod dece ili odraslih sa teškom hroničnom neutropenijom (teška kongenitalna, ciklična i idiopatska neutropenija) dovodi do stabilno povećanog apsolutnog broja neutrofila u perifernoj krvi i smanjenja infekcija i s tim u vezi povezanih događaja.

Primena filgrastima kod pacijenata sa HIV infekcijom održava normalan broj neutrofila i omogućava doziranje antivirusnih i/ili drugih mijelosupresivnih lekova prema shemi. Ne postoje dokazi da kod pacijenata sa HIV infekcijom lečenih filgrastimom dolazi do povećanja replikacije HIV virusa.

Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, G-CSF je pokazao *in vitro* stimulišuće delovanje na humane endotelne ćelije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Randomizovana, otvorena, komparatorom kontrolisana, dvostruko ukrštena klinička studija na 46 zdravih dobrovoljaca pokazala je da je farmakokinetički profil leka Nivestim uporediv sa profilom referentnog leka nakon supkutane i intravenske primene. Druga randomizovana, dvostruko slepa, komparatorom kontrolisana, dvostruko ukrštena klinička studija na 50 zdravih dobrovoljaca pokazala je da je farmakokinetički profil leka Nivestim uporediv sa profilom referentnog leka nakon supkutane primene.

Pokazano je da klirens filgrastima prati farmakokinetiku prvog reda i pri supkutanoj i pri intravenskoj primeni. Srednje poluvreme eliminacije filgrastima iz seruma iznosi približno 3,5 sati, gde je brzina klirensa približno 0,6 mL/min/kg. Nema dokaza da kontinuirana infuzija filgrastima tokom perioda od maksimalno 28 dana kod pacijenata koji se oporavljaju od autologne transplantacije koštane srži dovodi do akumulacije leka, kao ni o uporedivom poluvremenu eliminacije. Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i koncentracije filgrastima u serumu, bilo da se primenjuje intravenski ili supkutano. Nakon supkutane primene preporučenih doza, koncentracije u serumu su se održavale iznad 10 ng/mL tokom 8 do 16 časova. Volumen distribucije u krvi iznosi približno 150 mL/kg.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Filgrastim je ispitivan u studijama toksičnosti ponovljene doze u trajanju do jedne godine koje su pokazale promene koje se mogu pripisati očekivanom farmakološkom delovanju uključujući povećanje broja leukocita, mijeloidnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu granulopoezu i uvećanje slezine. Sve ove promene su se povukle nakon prekida terapije.

Efekti filgrastima na prenatalni razvoj ispitivani su kod pacova i kunića. Intravenska (80 mikrograma/kg/dan) primena filgrastima kod kunića tokom perioda organogeneze bila je toksična za majku i povećala je stopu spontanih abortusa, postimplantacioni gubitak ploda, smanjenje prosečne veličine živog okota i telesne mase fetusa.

Na osnovu prijavljenih podataka za drugi lek koji sadrži filgrastim koji je sličan referentnom leku koji sadrži filgrastim, uočeni su komparabilni nalazi uz povećanje broja fetalnih malformacija pri dozi od 100 mikrograma/kg/dan, odnosno dozi toksičnoj za majku, koja odgovara sistemskoj izloženosti koja je približno 50-90 puta veća od izloženosti uočene kod pacijenata lečenih kliničkom dozom od 5 mikrograma/kg/dan. Doza pri kojoj su uočeni neželjeni efekti vezani za embrio-fetalnu toksičnost u ovoj studiji iznosila je 10 mikrograma/kg/dan, što odgovara sistemskoj izloženosti koja je 3-5 puta veća u odnosu na izloženost zabeleženu kod pacijenata koji su dobijali kliničku dozu.

Kod skotnih ženki pacova, nije uočena toksičnost za majku, kao ni za fetus pri dozama do 575 mikrograma/kg/dan. Mladunci pacova koji su dobijali filgrastim tokom perinatalnog i perioda laktacije, pokazali su kašnjenje u spoljašnjoj diferencijaciji i zaostajanje u rastu (≥ 20 mikrograma/kg/dan) i blago smanjenje stope preživljavanja (100 mikrograma/kg/dan).

Nisu uočeni efekti filgrastima na fertilitet mužjaka ili ženki pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sirćetna kiselina, glacijalna
Natrijum-hidroksid
Sorbitol (E420),
Polisorbat 80,
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek Nivestim se ne sme razblaživati sa rastvorom natrijum-hlorida.

Rekonstituisani filgrastim može se absorbovati na staklo i plastiku, ako nije razblažen u 50 mg/mL (5%) rastvora glukoze za infuziju. Kada je razblažen u 50 mg/mL (5%) rastvoru glukoze za infuzije, Nivestim je kompatibilan sa staklom i plastikom (videti odeljak 6.6).

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima pomenutim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 30 meseci

Rok upotrebe nakon razblaženja: Hemijska i fizička stabilnost pri upotrebi je dokazana tokom 24 časa pri temperaturi od 2°C- 8°C. Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba odmah primeniti. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre primene su odgovornost onoga ko lek primenjuje i normalno ne bi trebalo da bude duže od 24 sata, na temperaturi 2°C- 8°C, osim ako se razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i odgovarajućim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek Nivestim čuvati i transportovati u frižideru na temperaturi 2-8°C. Ne zamrzavati.

Čuvati napunjen injekcioni špric u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Slučajno izlaganje leka Nivestim temperaturama zamrzavanja do 24 sata neće uticati na njegovu stabilnost. Napunjen injekcioni špric može biti otopljen i potom ponovo stavljen u frižider do dalje upotrebe. Ako je lek Nivestim bio zaleđen duže od 24 sata ili zamrznut i odmrznut više puta NE UPOTREBLJAVATI ga.

Dok je još u roku trajanja i u upotrebi u ambulanti, lek Nivestim može biti uzet iz frižidera i ostavljen na sobnoj temperaturi do 25 °C na period do 7 dana. Na kraju ovog perioda lek se ne sme vratiti u frižider, već se mora baciti.

Napunjeni injekcioni špricevi sa lekom Nivestim su isključivo za jednokratnu upotrebu. Za uslove čuvanja i rekonstituisanja pogledati odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (staklo tipa I) sa injekcionom iglom (nerđajući čelik) i štitnikom za iglu, sadrži 12 Mj./0,2 mL.

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (staklo tipa I) sa injekcionom iglom (nerđajući čelik) i štitnikom za iglu, sadrži 30 Mj./0,5 mL.

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (staklo tipa I) sa injekcionom iglom (nerđajući čelik) i štitnikom za iglu, sadrži 48 Mj./0,5 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi pet ili osam napunjenih injekcionih špriceva i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ako je potrebno, lek Nivestim se može rastvoriti u 50 mg/mL (5%) rastvoru glukoze.

Nikako se ne preporučuje razblaženje do konačne koncentracija manje od 0,2 Mj. (2mikrograma/ mL).

Pre upotrebe treba vizuelno pregledati rastvor. Samo čisti rastvori bez vidljivih čestica su za upotrebu.

Za pacijente koji se leče filgrastimom razblaženim do koncentracija ispod 1,5 Mj. (15mikrograma) na mL, treba dodati humani serumski albumin (HSA) do finalne koncentracije od 2 mg/mL.

Primer: U konačnoj zapremini od 20 mL, ukupne doze filgrastima manje od 30 Mj./mL (300 mikrograma/mL) treba primeniti sa 0,2 mL rastvora humanog serumskog albumina (HSA) 200 mg/mL (20%).

Lek Nivestim ne sadrži konzervans. Zbog mogućeg rizika od mikrobiološke kontaminacije, napunjeni injekcioni špricevi leka Nivestim su samo za jednokratnu upotrebu.

Kada se razblažuje sa rastvorom glukoze 50 mg/mL (5%), filgrastim je kompatibilan sa staklom i plastičnim materijalima uključujući polivinilhlorid, poliolefin (kopolimer sastavljen od polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Sva neiskorišćena količina rastvora za injekciju/infuziju, špric i igla za ubrizgavanje moraju se ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjiinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Nivestim; 12 Mj./0,2mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 5 x 0,2mL: 515-01-03814-17-001

Nivestim; 30 Mj./0,5mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 5 x 0,5mL: 515-01-03815-17-001

Nivestim; 48 Mj./0,5mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 5 x 0,5mL: 515-01-03816-17-001

Nivestim; 12 Mj./0,2mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 8 x 0,2mL: 515-01-03900-15-001

Nivestim; 30 Mj./0,5mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 8 x 0,5mL: 515-01-03900-15-002

Nivestim; 48 Mj./0,5mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 8 x 0,5mL: 515-01-03900-15-003

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Nivestim; 12 Mj./0,2mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 5 x 0,2mL: 28.01.2013.

Nivestim; 30 Mj./0,5mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 5 x 0,5mL: 28.01.2013.

Nivestim; 48 Mj./0,5mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 5 x 0,5mL: 28.01.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

Nivestim; 12 Mj./0,2mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 5 x 0,2mL: 30.08.2018.

Nivestim; 30 Mj./0,5mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 5 x 0,5mL: 30.08.2018.

Nivestim; 48 Mj./0,5mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 5 x 0,5mL: 30.08.2018.

Nivestim; 12 Mj./0,2mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 8 x 0,2mL: 07.09.2018.

Nivestim; 30 Mj./0,5mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 8 x 0,5mL: 07.09.2018.

Nivestim; 48 Mj./0,5mL; rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu; napunjen injekcioni špric, 8 x 0,5mL: 07.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.