

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji (wstrzyknięcie lub infuzja).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

### Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

#### *Dawkowanie*

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j. (5  $\mu\text{g}$ )/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 230  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  pc./dobę (4,0 do 8,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dobę) podawaną podskórną.

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

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

#### *Sposób podawania*

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

## Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku kostnego

### *Dawkowanie*

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

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

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

ANC = całkowita liczba neutrofilów

### *Sposób podawania*

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

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

### *Dawkowanie*

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

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j. (5 µg)/kg mc./dobę, począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i powrotu liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC wzrośnie z <0,5 × 10<sup>9</sup>/l do >5,0 × 10<sup>9</sup>/l.

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

### *Sposób podawania*

Podawanie filgrastymu w monoterapii w celu mobilizacji PBPC:

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

Podawanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej:

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

## Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC

### *Dawkowanie*

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

### *Sposób podawania*

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

## Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

### *Dawkowanie*

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

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

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

### *Sposób podawania*

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

## Pacjenci zakażeni wirusem HIV

### *Dawkowanie*

Odwrócenie neutropenii:

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

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

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów:

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

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

#### *Sposób podawania*

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

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

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

#### Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym

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

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

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

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

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla wszystkich wskazań

### *Nadwrażliwość*

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

### *Działania niepożądane w obrębie płuc*

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

### *Kłębuszkowe zapalenie nerek*

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

### *Zespół przesiąkania włosniczek*

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

### *Powiększenie i pęknięcie śledziony*

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

### *Wzrost komórek nowotworowych*

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

### *Zespół mielodysplastyczny lub przewlekła białaczka szpikowa*

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

### *Ostra białaczka szpikowa*

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

### *Małopłytkowość*

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

### *Leukocytoza*

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

### *Immunogenność*

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

### *Zapalenie aorty*

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

### Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z chorobami współistniejącymi

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

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



## *Osteoporoza*

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

## Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworem złośliwym

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

### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapeutyku*

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

### *Wpływ chemioterapii na erytrocyty i trombocyty*

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

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

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

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

### *Inne szczególne środki ostrożności*

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

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

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

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

### Szczególne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji PBPC

#### *Mobilizacja*

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

#### *Wczesniejsze stosowanie leków cytotoksycznych*

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

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

#### *Ocena uzysku komórek progenitorowych*

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

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

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

### Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji PBPC

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

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

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

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

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

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

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

#### *Szczególne środki ostrożności u biorców allogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem*

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

#### Szczególne środki ostrożności u pacjentów z SCN

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

#### *Morfologia krwi*

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

#### *Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny*

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

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

### *Inne szczególne środki ostrożności*

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

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

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

### Szczególne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

#### *Morfologia krwi*

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

#### *Ryzyko związane ze zwiększaniem dawek leków mielosupresyjnych*

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

#### *Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję*

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

### Wszyscy pacjenci

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

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

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

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

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

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

Nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży.

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

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

<sup>a</sup> Patrz punkt c (Opis wybranych działań niepożądanych).

<sup>b</sup> U pacjentów po allogeniczej transplantacji szpiku kostnego zgłaszano przypadki GvHD i zgonów (patrz punkt c).

<sup>c</sup> Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi.

<sup>d</sup> Przypadki zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC.

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

### c. Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Nadwrażliwość*

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

#### *Działania niepożądane w obrębie płuc*

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

#### *Powiększenie śledziony i pęknięcie śledziony*

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

#### *Zespół przesiąkania włóściczek*

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

#### *Zapalenie naczyń krwionośnych skóry*

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



### *Leukocytoza*

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

### *Zespół Sweeta*

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

### *Dna rzekoma (chondrokalcynoza pirofosforanowa)*

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

### *GvHD*

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

#### d. Dzieci i młodzież

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

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

#### e. Inne szczególne grupy pacjentów

##### *Stosowanie u osób w podeszłym wieku*

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

##### *Dzieci i młodzież z SCN*

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, PL – 02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## 4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono jakie działanie występuje po przedawkowaniu filgrastymu.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

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

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

retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

<b>Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM Po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego</b>					
<b>Publikacja</b>	<b>Czas trwania badania</b>	<b>N</b>	<b>Ostra GvHD stopnia II-IV</b>	<b>Przewlekła GvHD</b>	<b>TRM</b>
Metaanaliza (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)
Europejskie badanie retrospektywne (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)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2004)	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> Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF.					
<sup>b</sup> Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie.					

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

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

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

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Nie obserwowano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy rozcieńczać produktu Nivestim roztworami chlorku sodu.

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

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

### 6.3 Okres ważności

Ampułkostrzykawka

30 miesięcy.

## Po rozcieńczeniu

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

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

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

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

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

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

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

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

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

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.10.2024

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