PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ

1. NÁZOV LIEKU

Nivestim 12 MU/0,2 ml injekčný/infúzny roztok
Nivestim 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok
Nivestim 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nivestim 12 MU/0,2 ml injekčný/infúzny roztok
Každý ml injekčného a infúzneho roztoku obsahuje 60 miliónov jednotiek (MU) (600 mikrogramov [µg]) filgrastimu*.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 12 miliónov jednotiek (MU) (120 mikrogramov [µg]) filgrastimu v 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok
Každý ml injekčného a infúzneho roztoku obsahuje 60 miliónov jednotiek (MU) (600 mikrogramov [µg]) filgrastimu*.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov jednotiek (MU) (300 mikrogramov [µg]) filgrastimu v 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok
Každý ml injekčného a infúzneho roztoku obsahuje 96 miliónov jednotiek (MU) (960 mikrogramov [µg]) filgrastimu*.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov jednotiek (MU) (480 mikrogramov [µg]) filgrastimu v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*rekombinovaný metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov [G-CSF] produkovaný v *Escherichia coli* (BL21) technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok (injekcia/infúzia).

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Filgrastim je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov s nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli malígnemu nádorovému ochoreniu (s výnimkou chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastických syndrómov) a skrátenie trvania neutropénie u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko dlhotrvajúcej závažnej neutropénie.

U dospelých a detí, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu je bezpečnosť a účinnosť filgrastimu podobná.

Filgrastim je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC).

U pacientov, detí a dospelých, so závažnou kongenitálnou, cyklickou a idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (ANC) ≤ 0,5 × 10^9/l a závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze je dlhodobé podávanie filgrastimu indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a skrátenie trvania stavov súvisiacich s infekciou.

Filgrastim je indikovaný na liečbu perzistentnej neutropénie (ANC ≤ 1,0 × 10^9/l) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika výskytu bakteriálnych infekcií, keď nie sú vhodné iné terapeutické možnosti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba filgrastimom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, ktoré má skúsenosti s liečbou G-CSF a hematológiou a má potrebné diagnostické vybavenie. Postupy mobilizácie a aferézy sa majú vykonávať v spolupráci s onkohematologickým centrom, ktoré má zodpovedajúce skúsenosti v tejto oblasti a v ktorom je možné správne vykonávať monitorovanie krvotvorných progenitorových buniek.

Nariadená cytotoxická chemoterapia

Dávkovanie

Odporúčaná dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 µg)/kg/deň. Prvá dávka filgrastimu sa má podať najmenej 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii. V randomizovaných klinických skúšaniach sa použila subkutánna dávka 230 µg/m^2/deň (4,0 až 8,4 µg/kg/deň).

Podávanie dennej dávky filgrastimu má pokračovať pokiaľ neodznie očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a ich počet sa nevráti na normálne hodnoty. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a pri lymfoidnej leukémii sa očakáva, že dĺžka liečby, ktorá spĺňa tieto kritériá, bude maximálne 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej terapii akútnej myeloblastovej leukémie môže byť liečba podstatne dlhšia (až 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu použitej cytotoxickej chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu, sa zvyčajne 1 až 2 dni po začiatku liečby filgrastimom prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov. Z dôvodu dosiahnutia trvalej terapeutickej odpovede sa však liečba filgrastimom nemá prerušiť pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum a pokiaľ sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Predčasné ukončenie liečby filgrastimom pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum sa neodporúča.

Spôsob podávania

Filgrastim sa môže podávať jedenkrát denne ako subkutánna injekcia alebo jedenkrát denne ako intravenózna infúzia po zriedení v 5 % roztoku glukózy trvajúca aspoň 30 minút (pozri časť 6.6). Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánne podanie. V skúšaní, v ktorom sa podávala jednorazová dávka, sa zistilo, že intravenózne podávanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto zistenia pre viacnásobné podanie dávky nie je jasný. Voľba cesty podávania lieku závisí od individuálnych klinických okolností.

U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu, po ktorej nasleduje transplantácia kostnej drene

Dávkovanie

Odporúčaná dávka filgrastimu je 1,0 MU (10 µg)/kg/deň. Prvá dávka filgrastimu sa má podať najmenej 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii a najmenej 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Keď sa prekročí dolná hranica (nadir) počtu neutrofilov, denná dávka filgrastimu sa má titrovať v závislosti od zmeny počtu neutrofilov nasledovne:

Absolútny počet neutrofilov	**Úprava dávky Nivestimu**
> $1,0 \times 10^9$/l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	Znížiť na 0,5 MU (5 µg)/kg/deň
Potom, ak ANC zostáva > $1,0 \times 10^9$/l počas ďalších 3 po sebe nasledujúcich dní	Prerušiť liečbu filgrastimom
Ak ANC klesne počas liečby na < $1,0 \times 10^9$/l, dávka filgrastimu sa má postupne zvyšovať podľa vyššie uvedených krokov	

ANC = absolútny počet neutrofilov

Spôsob podávania

Filgrastim sa môže podávať ako 30-minútová alebo 24-hodinová intravenózna infúzia alebo podaním kontinuálnej 24-hodinovej subkutánnej infúzie. Filgrastim sa má zriediť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu terapiu, po ktorých nasleduje autológna transplantácia PBPC

Dávkovanie

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC v monoterapii je 1,0 MU (10 µg)/kg/deň počas 5 až 7 po sebe nasledujúcich dňoch. Načasovanie leukaferézy: 1 alebo 2 leukaferézy na 5. a 6. deň sú často postačujúce. Za iných okolností môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Podávanie filgrastimu má pokračovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MU (5 µg)/kg/deň od prvého dňa po skončení chemoterapie, až pokiaľ neodznie očakávaný maximálny pokles počtu neutrofilov a kým sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v období, keď ANC stúpa z < $0,5 \times 10^9$/l na > $5,0 \times 10^9$/l. U pacientov, ktorí sa nepodrobili extenzívnej chemoterapii, zvyčajne postačí jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúča ďalšia leukaferéza.

Spôsob podávania

Filgrastim na mobilizáciu PBPC, keď sa užíva samostatne:

Filgrastim sa môže podávať ako 24-hodinová subkutánna kontinuálna infúzia alebo subkutánna injekcia. Na infúziu sa filgrastim riedi v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Filgrastim na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii:

Filgrastim sa má podávať ako subkutánna injekcia.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

Dávkovanie

V prípade mobilizácie PBPC u normálnych darcov sa má filgrastim podávať v dávke 1,0 MU (10 µg)/kg/deň počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa získalo 4×10^6 $CD34^+$ buniek/kg telesnej hmotnosti (BW) príjemcu.

Spôsob podávania

Filgrastim sa má podávať ako subkutánna injekcia.

U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou (SCN)

Dávkovanie

Kongenitálna neutropénia: odporúčaná začiatočná dávka je 1,2 MU (12 µg)/kg/deň v jednej dávke alebo vo viacerých rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia: odporúčaná začiatočná dávka je 0,5 MU (5 µg)/kg/deň podaná subkutánne v jednej dávke alebo vo viacerých rozdelených dávkach.

Úprava dávkovania: Filgrastim sa má podávať jedenkrát denne subkutánnou injekciou, pokiaľ počet neutrofilov nedosiahne hodnotu $1,5 \times 10^9$/l a kým sa neudrží na ešte vyššej hodnote. Keď sa dosiahne odpoveď, má sa stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie tejto hodnoty. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie lieku. Po 1 až 2 týždňoch liečby sa môže začiatočná dávka zdvojnásobiť alebo rozdeliť na polovicu v závislosti od odpovede pacienta. Potom sa dávka môže individuálne upravovať každé 1 až 2 týždne tak, aby sa priemerný počet neutrofilov udržal medzi hodnotami $1,5 \times 10^9$/l a 10×10^9/l. U pacientov so závažnými infekciami sa môže zvážiť rýchlejší režim zvyšovania dávky. V klinických štúdiách sa u 97 % pacientov, u ktorých sa dostavila odpoveď, dosiahla úplná odpoveď pri dávkach ≤ 24 µg/kg/deň. Dlhodobá bezpečnosť podávania filgrastimu v dávkach vyšších ako 24 µg/kg/deň u pacientov so SCN nebola stanovená.

Spôsob podávania

Kongenitálna, idiopatická alebo cyklická neutropénia: Filgrastim sa má podávať subkutánnou injekciou.

U pacientov s HIV infekciou

Dávkovanie

Zvrat neutropénie:

Odporúčaná začiatočná dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 µg)/kg/deň s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 MU (4 µg)/kg/deň, pokiaľ sa nedosiahne normálny počet neutrofilov, a kým sa neudrží na tejto hodnote (ANC > $2,0 \times 10^9$/l). V klinických štúdiách odpovedalo na tieto dávky viac ako 90 % pacientov a zvrat neutropénie sa dosiahol v priemere po 2 dňoch.

U malého počtu pacientov (< 10 %) boli na dosiahnutie zvratu neutropénie potrebné dávky až 1,0 MU (10 µg)/kg/deň.

Na udržanie normálneho počtu neutrofilov:

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť začiatočnú dávku tak, aby zodpovedala dennému dávkovaniu

30 MU (300 µg)/deň. Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná, v závislosti od hodnôt ANC u pacienta, na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách > 2,0 × 10^9/l. V klinických štúdiách bola potrebná dávka 30 MU (300 µg)/deň počas 1 až 7 dní do týždňa, aby sa hodnota ANC udržala na hodnote > 2,0 × 10^9/l, s priemernou frekvenciou dávky 3 dni do týždňa. Dlhodobé podávanie lieku môže byť nevyhnutné na udržanie hodnoty ANC > 2,0 × 10^9/l.

Spôsob podávania

Zvrat neutropénie alebo udržanie normálneho počtu neutrofilov: filgrastim sa má podávať subkutánnou injekciou.

Starší pacienti

Do klinických skúšaní s filgrastimom bol zahrnutý malý počet starších pacientov, ale s touto populáciou pacientov sa neuskutočnili žiadne osobitné štúdie. Preto nie je možné u týchto pacientov stanoviť špecifické odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Štúdie filgrastimu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene preukázali, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u normálnych jedincov. Za týchto okolností nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrickí pacienti s SCN a nádorovým ochorením

V klinických štúdiách, ktoré zahŕňali pacientov s SCN, bolo 65 % pacientov mladších ako 18 rokov. V tejto vekovej skupine, ktorá prevažne zahŕňala pacientov s kongenitálnou neutropéniou, sa dokázala účinnosť liečby. U pediatrických pacientov liečených kvôli SCN sa nezaznamenali žiadne rozdiely v profile bezpečnosti v porovnaní s dospelými.

Údaje z klinických štúdií u pediatrických pacientov naznačujú, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu u dospelých aj detí liečených cytotoxickou chemoterapiou sú podobné.

Odporúčané dávkovania u pediatrických pacientov sú rovnaké ako u dospelých, ktorí dostávajú myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri rôznych indikáciách

Precitlivenosť

U pacientov liečených filgrastimom sa pri úvodnej alebo následnej liečbe zaznamenala precitlivenosť, vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou precitlivenosťou trvalo ukončite liečbu filgrastimom. Filgrastim nepodávajte pacientom s precitlivenosťou na filgrastim alebo pegfilgrastim v anamnéze.

Pľúcne nežiaduce účinky

Po podaní G-CSF boli zaznamenané pľúcne nežiaduce účinky, najmä intersticiálne ochorenie pľúc. U pacientov s výskytom pľúcnych infiltrátov alebo pneumóniou v nedávnej anamnéze môže byť riziko vyššie. Nástup pľúcnych prejavov, ako sú kašeľ, horúčka a dyspnoe, v spojení s rádiologicky zistenými prejavmi pľúcnych infiltrátov a zhoršením pľúcnych funkcií môžu byť začiatočnými prejavmi syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS). V týchto prípadoch sa má ukončiť liečba filgrastimom a má sa začať vhodná liečba.

Glomerulonefritída

U pacientov liečených filgrastimom a pegfilgrastimom bola zaznamenaná glomerulonefritída. Vo všeobecnosti glomerulonefritída odoznela po znížení dávky alebo ukončení podávania filgrastimu alebo pegfilgrastimu. Odporúča sa monitorovanie moču.

Syndróm kapilárneho presakovania

Po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa zaznamenal syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak sa jeho liečba oneskorý a ktorý je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho presakovania, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

U normálnych darcov a pacientov boli po podaní filgrastimu hlásené vo všeobecnosti asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli fatálne. Z tohto dôvodu sa má dôkladne monitorovať veľkosť sleziny (napr. klinickým vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny sa má zvážiť u darcov a/alebo pacientov, ktorí uvádzajú bolesť v ľavej hornej abdominálnej oblasti alebo v hornej časti ramena. Zistilo sa, že zníženie dávok filgrastimu viedlo k spomaleniu alebo zastaveniu zväčšovania sleziny u pacientov so závažnou chronickou neutropéniou a u 3 % pacientov bola nutná splenektómia.

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže podporovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné prípady sa môžu vyskytnúť u niektorých nemyeloidných buniek *in vitro*.

Myelodysplastický syndróm alebo chronická myeloidná leukémia

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myelogénnou leukémiou neboli stanovené.Filgrastim nie je indikovaný na použitie za týchto podmienok. Obzvlášť je potrebná pozornosť pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Akútna myeloidná leukémia

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou akútnou myeloidnou leukémiou (AML) sa má filgrastim podávať opatrne. Bezpečnosť a účinnosť podávania Nivestimu u pacientov s *de novo* AML mladších ako 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami (t(8;21), t(15;17) a inv(16)) nebola stanovená.

Trombocytopénia

U pacientov dostávajúcich filgrastim bola hlásená trombocytopénia. Počty trombocytov sa majú dôkladne monitorovať, najmä počas prvých pár týždňov liečby filgrastimom. U pacientov so závažnou

chronickou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie trombocytopénia (počet trombocytov < 100 × 10^9/l), sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky filgrastimu.

Leukocytóza

U menej ako 5 % pacientov s rakovinou liečených filgrastimom v dávkach nad 0,3 MU (3 µg)/kg/deň bol pozorovaný počet bielych krviniek 100 × 10^9/l alebo vyšší. Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky, ktoré by bolo možné priamo pripísať tomuto stupňu leukocytózy. Avšak vzhľadom na potenciálne riziká spojené so závažnou leukocytózou sa má počas liečby filgrastimom pravidelne kontrolovať počet bielych krviniek. Ak počet leukocytov prevýši 50 × 10^9/l po ich očakávanom poklese na minimum, liečba filgrastimom sa musí okamžite ukončiť. Keď sa počas liečby filgrastimom z dôvodu mobilizácie PBPC zvýši počet leukocytov nad 70 × 10^9/l, má sa ukončiť liečba alebo znížiť dávkovanie.

Imunogenicita

Rovnako ako u všetkých terapeutických proteínov existuje možnosť imunogenicity. Miera tvorby protilátok proti filgrastimu je vo všeobecnosti nízka. Väzba protilátok je podobná ako u všetkých biologických liekov; doposiaľ však neboli spájané s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Aortitída bola hlásená po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) u zdravých pacientov a u pacientov s rakovinou. Medzi príznaky patrí horúčka, abdominálna bolesť, nevoľnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov (napr. C-reaktívny proteín a počet bielych krviniek). Vo väčšine prípadov bola aortitída diagnostikovaná pomocou snímky počítačovej tomografie (computed tomography, CT) a vo všeobecnosti ustúpila po vysadení G-CSF (pozri časť 4.8).

<u>Osobitné upozornenia a opatrenia pri komorbiditách</u>

Osobitné opatrenia pri kosáčikovitej črte (heterozygotnom hemoglobíne S (sickle cell trait)) a kosáčikovitej anémii

U pacientov s kosáčikovitou črtou alebo s kosáčikovitou anémiou sa zaznamenala po použití filgrastimu kríza kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch fatálna. Lekári musia byť opatrní, keď zvažujú predpísanie filgrastimu pacientom s kosáčikovitou črtou alebo s kosáčikovitou anémiou.

Osteoporóza

U pacientov s osteoporózou ako základným ochorením, ktorí podstupujú kontinuálnu liečbu s filgrastimom dlhšie ako 6 mesiacov, sa odporúča monitorovanie hustoty kostí.

<u>Osobitné upozornenia pre pacientov s rakovinou</u>

Filgrastim sa nemá používať na zvýšenie dávky cytotoxickej chemoterapie nad stanovené dávkovacie režimy.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov s vysokými dávkami chemoterapie je nutná mimoriadna opatrnosť, pretože sa nedokázalo zlepšenie stavu nádoru a zvýšené dávkovanie chemoterapeutík môže viesť k zvýšenej toxicite vrátane srdcových, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozri, prosím, súhrn charakteristických vlastností použitých špecifických chemoterapeutík).

Účinok chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Liečba samotným filgrastimom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. U pacienta môže byť vyššie riziko vzniku trombocytopénie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky v predpísanom režime). Odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu trombocytov a hematokritu. Počas podávania jedného chemoterapeutika alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú závažnú trombocytopéniu, sa musí zachovávať zvláštna opatrnosť.

Dokázalo sa, že použitie filgrastimom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopénie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Myelodysplastický syndróm a akútna myeloblastová leukémia u pacientov s karcinómom prsníka a pľúc

V rámci postmarketingovej observačnej štúdie boli myelodysplastický syndrómu (MDS) a akútna myeloblastová leukémia (AML) spojené s používaním pegfilgrastimu, alternatívneho lieku G-CSF, v kombinácii s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou u pacientov s karcinómom prsníka a pľúc. Podobná súvislosť medzi filgrastimom a MDS/AML sa nepozorovala. Napriek tomu pacienti s karcinómom prsníka a pľúc majú byť monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov ochorení MDS/AML.

Ďalšie osobitné opatrenia

Účinky filgrastimu sa neskúmali u pacientov s výrazne zníženými myeloidnými progenitormi. Filgrastim účinkuje primárne na prekurzory neutrofilov, kedy sa uplatňuje jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekurzorov môže byť odpoveď neutrofilov oslabená (napríklad u tých, ktorí sú liečení extenzívnou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii kostnej drene tumorom).

U pacientov dostávajúcich vysoké dávky chemoterapie po transplantácii boli príležitostne hlásené vaskulárne poruchy vrátane venookluzívneho ochorenia a narušenia objemu tekutín.

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene, boli hlásené reakcie štepu proti hostiteľovi (Graft versus Host Disease – GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Zvýšená hematopoetická aktivita kostnej drene v odpovedi na liečbu rastovým faktorom bola spojená s dočasnými abnormalitami na skenoch kostí, a to je potrebné zvážiť pri interpretácii výsledkov skenov kostí.

<u>Osobitné upozornenia pre pacientov podstupujúcich mobilizáciu PBPC</u>

Mobilizácia

V rámci rovnakej populácie pacientov sa nevykonali žiadne perspektívne randomizované porovnávania dvoch odporúčaných mobilizačných metód (monoterapia filgrastimom alebo kombinácia s myelosupresívnou chemoterapiou). Rozdiely medzi jednotlivými pacientmi ako aj vo výsledkoch laboratórnych analýz CD34+ buniek značia, že priame porovnanie medzi odlišnými štúdiami je zložité. Z tohto dôvodu je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Mobilizačná metóda sa má zvoliť podľa celkových cieľov liečby u jednotlivých pacientov.

Predchádzajúca expozícia cytotoxickými látkami

U pacientov, ktorí pred podaním filgrastimu na mobilizáciu PBPC podstúpili veľmi extenzívnu myelosupresívnu terapiu, sa nemusí prejaviť dostatočná mobilizácia PBPC na dosiahnutie odporučenej minimálnej výťažnosti ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ CD34+ buniek/kg) alebo urýchlenie obnovenia trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické látky vykazujú špecifickú toxicitu voči zásobe krvotvorných progenitorov a môžu nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o mobilizáciu progenitorov podávajú látky ako melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, tieto môžu obmedziť výťažnosť progenitorov. Podávanie melfalanu, karboplatiny alebo BCNU spolu s filgrastimom sa však ukázalo ako účinné pri mobilizácii progenitorov. V prípade, že sa predpokladá transplantácia PBPC, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vo včasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním vysokých dávok chemoterapie. Ak sú výťažnosti neadekvátne vzhľadom na vyššie uvedené kritériá, majú sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré nevyžadujú podporu progenitorov.

Zhodnotenie výťažností progenitorových buniek

Pri vyhodnocovaní počtu progenitorových buniek odobratých od pacientov liečených filgrastimom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy počtu CD34+ buniek sa líšia v závislosti od presnosti použitej metodológie, a preto odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistická analýza vzťahu medzi počtom opätovne infundovaných CD34+ buniek a rýchlosťou obnovenia trombocytov po podaní vysokých dávok chemoterapie naznačuje zložitý, avšak kontinuálny vzťah.

Odporúčanie minimálnych výťažností $\geq 2{,}0 \times 10^6$ CD34+ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach, vedúcich k primeranej hematologickej obnove. Výťažnosti prevyšujúce túto minimálnu výťažnosť korelujú s rýchlejším obnovením, výťažnosti nižšie ako táto hodnota korelujú s pomalším zotavením.

<u>Osobitné upozornenia pre normálnych darcov podstupujúcich mobilizáciu PBPC</u>

Mobilizácia PBPC nie je priamym klinickým prínosom pre normálnych darcov a má sa vziať do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Nad mobilizáciou PBPC sa má uvažovať len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek s osobitnou pozornosťou na hematologických hodnotách a infekčných ochoreniach.

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu neboli stanovené u normálnych darcov mladších ako 16 rokov alebo starších ako 60 rokov.

Prechodná trombocytopénia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9$/l) po podaní filgrastimu a po leukaferéze sa pozorovala u 35 % skúmaných pacientov. V tejto skupine bol v dvoch prípadoch zaznamenaný počet trombocytov $< 50 \times 10^9$/l v dôsledku leukaferézy.

Ak je potrebných viac leukaferéz, zvláštna pozornosť sa má venovať darcom s počtom trombocytov $< 100 \times 10^9$/l pred leukaferézou; vo všeobecnosti sa aferéza nemá vykonať, ak je počet trombocytov $< 75 \times 10^9$/l.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sú liečení antikoagulanciami alebo ktorí majú poruchy hemostázy.

Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, majú byť monitorovaní, až pokiaľ sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

Osobitné upozornenia pre príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Najnovšie údaje naznačujú, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom PBPC a príjemcom môžu byť spojené so zvýšeným rizikom výskytu akútnej a chronickej GvHD v porovnaní

s transplantáciou kostnej drene.

Osobitné upozornenia pre pacientov s SCN

Filgrastim sa nemá podávať pacientom so závažnou kongenitálnou neutropéniu, u ktorých sa rozvinie leukémia alebo majú záznam o rozvoji leukémie.

Počty krvných buniek

Vyskytujú sa ďalšie zmeny počtu krvných buniek vrátane anémie a prechodného zvýšenia počtu myeloidných progenitorov, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie počtu krvných buniek.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Osobitná pozornosť sa má venovať odlíšeniu diagnózy SCN od ostatných porúch krvotvorby, ako je aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa má vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym a absolútnym počtom trombocytov a má sa vyhodnotiť morfológia kostnej drene a karyotyp.

V klinickej štúdii bol nízky výskyt (približne 3 %) myelodysplastických syndrómov (MDS) alebo leukémie u pacientov s SCN liečených filgrastimom. Toto pozorovanie sa vykonalo len u pacientov s kongenitálnou neutropéniou. MDS a leukémie sú prirodzené komplikácie tohto ochorenia a ich súvislosť s liečbou filgrastimom nie je jasná. U podskupiny približne 12 % pacientov s normálnymi cytogenetickými výsledkami vo východiskovom bode sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili poruchy vrátane monozómie 7. V súčasnosti nie je jasné, či dlhotrvajúca liečba pacientov s SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým poruchám, MDS alebo leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča v pravidelných intervaloch vykonávať morfologické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ďalšie osobitné upozornenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Často sa vyskytovala hematúria a u malého počtu pacientov sa vyskytla proteinúria. Na sledovanie týchto stavov sa má pravidelne vyšetrovať moč.

Bezpečnosť a účinnosť lieku u novorodencov a pacientov s autoimúnnou neutropéniou neboli stanovené.

Osobitné upozornenia pre pacientov s HIV infekciou

Počty krvných buniek

Absolútny počet neutrofilov (ANC) sa má dôkladne monitorovať, najmä počas prvých pár týždňov liečby filgrastimom. Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastimu výrazným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 - 3 dní podávania filgrastimu sa odporúča denne monitorovať ANC. Následne sa odporúča monitorovať ANC aspoň dvakrát týždenne počas prvých dvoch týždňov liečby a potom raz týždenne alebo každé dva týždne počas udržiavacej liečby. Počas prerušovaného dávkovania na úrovni 30 MU (300 µg)/deň filgrastimu sa môžu objaviť veľké výkyvy hodnôt ANC u pacientov. Na určenie dolnej hranice ANC u pacienta sa odporúča odobrať vzorky krvi na zistenie ANC bezprostredne pred akýmkoľvek plánovaným podaním filgrastimu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnych liekov

Liečba samotným filgrastimom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku myelosupresívnych terapií. Následkom možného prijatia vyšších dávok alebo väčšieho množstva

týchto liekov spolu s liečbou filgrastimom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvoja trombocytopénie a anémie. Odporúča sa pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a malígne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť spôsobená infliltráciou kostnej drene oportúnnymi infekciami, ako je komplex *Mycobacterium avium*, alebo malígnymi ochoreniami, napríklad lymfómom. U pacientov so známou infiltráciou kostnej drene infekciami alebo malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastimu na liečbu neutropénie zvážiť aj vhodná liečba základného ochorenia. Účinky filgrastimu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou kostnej drene infekciou alebo malígnym ochorením neboli dostatočne preukázané.

Všetci pacienti

Nivestim obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie a ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke 0,6 mg/ml alebo 0,96 mg/ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka..

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovila. Filgrastim sa neodporúča podávať v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu. Predbežné dôkazy pozorované u malej skupiny pacientov liečených súbežne filgrastimom a 5-fluórouracilom naznačujú, že závažnosť neutropénie sa môže zhoršiť.

Možné interakcie s inými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ v klinických štúdiách nepreskúmali.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, pravdepodobne môže zvýšiť účinok filgrastimu. Hoci táto interakcia nebola formálne preskúmaná, neexistuje dôkaz, že takáto interakcia je škodlivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití u gravidných žien . Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Zvýšený výskyt potratov bol pozorovaný u králikov pri vysokých násobkoch klinickej expozície a v prítomnosti toxicity matky (pozri časť 5.3). Existujú literárne údaje popisujúce transplacentárny prechod filgrastimu u gravidných žien.

Filgrastim sa neodporúča počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa filgrastim/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu flgrastimom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Filgrastim neovplyvnil reprodukčnú schopnosť ani fertilitu samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nivestim môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní filgrastimu sa môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby filgrastimom, zahŕňajú: anafylaktickú reakciu, závažné pľúcne nežiaduce udalosti (vrátane intersticiálnej pneumónie a ARDS), syndróm kapilárneho presakovania, závažnú splenomegáliu/ruptúru sleziny, transformáciu na myelodysplastický syndróm alebo leukémiu u pacientov s SCN, GvHD u pacientov prijímajúcich alogénny prenos kostnej drene alebo transplantáciu progenitorových buniek z periférnej krvi a krízu kosáčikovitej anémie u pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú pyrexia, muskuloskeletálna bolesť (zahŕňajúca bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgiu, myalgiu, bolesť končatín, muskuloskeletálnu bolesť, muskuloskeletálnu bolesť hrudníka, bolesť krku), anémia, vracanie a nevoľnosť. V klinických skúšaniach u pacientov s rakovinou bola muskuloskeletálna bolesť mierna alebo stredná u 10 % pacientov a závažná u 3 % pacientov.

b. Súhrn nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Údaje v nižšie uvedenej tabuľke opisujú nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní a spontánne. V rámci každého zoskupenia podľa frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté (≥ 1/10)	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**	**Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)**
Infekcie a nákazy		sepsa bronchitída infekcia horných dýchacích ciest infekcia močových ciest		
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocyto-pénia anémia[e]	splenomegália[a] znížená hladina hemoglobínu[e]	leukocytóza[a]	ruptúra sleziny[a] kríza kosáčikovitej anémie extramedulárna hematopoéza
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť precitlivenosť na liek[a] reakcia štepu proti hostiteľovi[b]	anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla[e] zvýšená hladina laktátdehydro-genázy v krvi	hyperurikémia, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	znížená hladina glukózy v krvi pseudodna[a] (pyrofosfátová chondrokalcinóza) poruchy objemu tekutín
Psychické poruchy		nespavosť		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy[a]	závrat hypoestézia parestéza		
Poruchy ciev		hypertenzia hypotenzia	venookluzívne ochorenie[d]	syndróm kapilárného presakovania[a] aortitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		hemoptýza dyspnoe kašeľ[a] orofaryngeálna bolesť[a, e] epistaxa	syndróm akútnej respiračnej tiesne[a] respiračné zlyhanie[a] pľúcny edém[a] pľúcne hemorágie intersticiálne ochorenie pľúc[a]	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté (≥ 1/10)	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**	**Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)**
			pľúcne infiltráty[a] hypoxia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka[a, e] vracanie[a, e] nevoľnosť[a]	bolesť v ústach zápcha[e]		
Poruchy pečene a žlčových ciest		hepatomegália zvýšená hladina alkalickej fosfatázy	zvýšená hladina aspartátamino-transferázy zvýšená hladina gama-glutamyltrans-ferázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia[a]	vyrážka[a] erytém	makulopapulárna vyrážka	kožná vaskulitída[a] Sweetov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	muskuloskele-tálna bolesť[c]	svalové spazmy	osteoporóza	zníženie kostnej hustoty zhoršenie symptómov reumatoidnej artritídy
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria hematúria	proteinúria	glomerulonefritída zmeny v moči
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava[a] zápal slizníc[a] pyrexia	bolesť hrudníka[a] bolesť[a] asténia[a] nepokoj[e] periférny edém[e]	reakcia v mieste vpichu	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia na transfúziu[e]		

[a] Pozri časť c (Popis vybraných nežiaducich reakcií).
[b] U pacientov s alogénnou transplantáciou kostnej drene boli hlásené prípady GvHD a úmrtí (pozri časť c).
[c] Zahŕňa bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgiu, myalgiu, bolesť končatín, muskuloskeletálnu bolesť, muskuloskeletálnu bolesť v hrudníku, bolesť krku.
[d] Prípady boli pozorované po uvedení na trh u pacientov podstupujúcich transplantáciu kostnej drene alebo mobilizáciu PBPC.
[e] Nežiaduce udalosti so zvýšeným výskytom u pacientov, ktorým bol podávaný filgrastim v porovnaní s placebom a spojené s následkami základnej malignity alebo cytotoxickej chemoterapie.

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivenosť

Počas začiatočnej alebo následnej liečby v rámci klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh sa vyskytli reakcie hypersenzitívneho typu vrátane anafylaxie, vyrážky, žihľavky, angioedému, dyspnoe a nízkeho krvného tlaku. Celkovo boli hlásenia častejšie po intravenóznom podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy vyskytli opätovne, takže sa predpokladá príčinný vzťah. Liečba filgrastimom sa musí natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná alergická reakcia.

Pľúcne nežiaduce udalosti

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh boli hlásené pľúcne nežiaduce účinky zahŕňajúce intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcny edém a pľúcne infiltráty, ktoré v niektorých prípadoch viedli k respiračnému zlyhaniu alebo syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS), ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.4).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podávaní filgrastimu boli hlásené prípady splenomegálie a ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli fatálne (pozri časť 4.4).

Syndróm kapilárneho presakovania

Po uvedení faktora stimulujúceho kolónie granulocytov na trh sa zaznamenali prípady syndrómu kapilárneho presakovania. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Kožná vaskulitída

U pacientov liečených filgrastimom boli hlásené udalosti kožnej vaskulitídy. U pacientov liečených filgrastimom nie je známy mechanizmus vaskulitídy. U 2 % pacientov s SCN sa pri dlhodobej liečbe vyskytla kožná vaskulitída.

Leukocytóza

Leukocytóza (biele krvinky WBC > 50×10^9/l) sa vyskytla u 41 % normálnych darcov a prechodná trombocytopénia (krvné doštičky < 100×10^9/l) po podaní filgrastimu a po leukaferéze sa vyskytla u 35 % darcov (pozri časť 4.4).

Sweetov syndróm

U pacientov liečených filgrastimom boli hlásené prípady Sweetovho syndrómu (akútna febrilná neutrofilná dermatóza).

Pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza)

U pacientov s rakovinou liečených filgrastimom sa zaznamenala pseudodna (pyrofosfátová chondrokalcinóza).

GvHD

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene, boli hlásené reakcie štepu proti hostiteľovi (Graft versus Host Disease, GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.4 a 5.1).

d. Pediatrická populácia

Údaje z klinických štúdií u pediatrických pacientov poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou sú podobné, čo naznačuje, že neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach filgrastimu súvisiace s vekom. Jediným konzistentne hláseným nežiaducim účinkom bola muskuloskeletálna bolesť, čo sa zhoduje so skúsenosťami u dospelej populácie.

Na ďalšie vyhodnotenie používania filgrastimu u pediatrických pacientov nie sú k dispozícii dostatočné informácie.

e. Ďalšie osobitné populácie

Použitie u geriatrických pacientov

Medzi pacientmi vo veku nad 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti v porovnaní s mladšími dospelými (vo veku > 18 rokov) pacientmi dostávajúcimi cytotoxickú chemoterapiu a klinické skúsenosti neodhalili žiadne rozdiely v odpovediach medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyhodnotenie používania filgrastimu u geriatrických pacientov pre ostatné schválené indikácie filgrastimu.

Pediatrickí pacienti s SCN

U pediatrických pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou dostávajúcich chronickú liečbu filgrastimom boli hlásené prípady zníženej hustoty kostného tkaniva a osteoporózy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Účinky predávkovania filgrastimom neboli stanovené.

Prerušenie liečby filgrastimom zvyčajne vedie k 50 % zníženiu počtu neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní s návratom počtu neutrofilov na normálne hodnoty v priebehu 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, faktory stimulujúce kolónie, ATC kód: L03AA02

Nivestim je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Filgrastim obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastim) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi do 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov s SCN môže filgrastim indukovať aj mierne zvýšenie počtu cirkulujúcich eozinofilov a bazofilov oproti východiskovej hodnote; niektorí z týchto pacientov môžu mať eozinofíliu alebo bazofíliu už pred liečbou. Pri dodržaní odporúčaných dávok závisí zvýšenie počtu neutrofilov od veľkosti dávky. Neutrofily vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastimom vykazujú normálnu alebo zlepšenú funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby

filgrastimom klesá počet cirkulujúcich neutrofilov o 50 % v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastimu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu vedie k významnému zníženiu výskytu, závažnosti a skráteniu trvania neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastimom významne skracuje trvanie febrilnej neutropénie, antibiotickej liečby a hospitalizácie po indukovanej chemoterapii pri akútnej myelogénnej leukémii alebo po myeloablatívnej liečbe pred transplantáciou kostnej drene. Výskyt horúčky a zaznamenaných infekcií nebol znížený v žiadnom z prípadov. U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu pred transplantáciou kostnej drene nebolo trvanie horúčky kratšie.

Použitie filgrastimu, či už samotného alebo po chemoterapii, vedie k mobilizácii hematopoetických progenitorových buniek v periférnej krvi. Tieto autológne PBPC je možné odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxickej terapii s vysokými dávkami, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako doplnok k nej. Infúzne podanie PBPC urýchľuje obnovu krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov.

U príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom došlo výrazne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času do obnovy počtu trombocytov bez podpornej liečby v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia hodnotiaca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou naznačila zvýšené riziko GvHD, mortality spojenej s liečbou (TRM) a mortality v prípade podania G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii u pacientov s akútnou a chronickou myelogénnou leukémiou sa nezistil žiadny vplyv na riziko GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií s alogénnou transplantáciou vrátane výsledkov z deviatich perspektívnych randomizovaných skúšaní, ôsmych retrospektívnych štúdií a jednej štúdie s kontrolovanými prípadmi sa nezistil vplyv na riziko akútnej GvHD, chronickej GvHD ani mortality spojenej so skorou liečbou.

Relatívne riziko (95 % IS) GvHD a TRM po liečbe s G-CSF po transplantácii kostnej drene					
Publikácia	**Obdobie trvania štúdie**	**N**	**Akútny II. – IV. stupeň GvHD**	**Chronická GvHD**	**TRM**
Metaanalýza (2003)	1986 – 2001[a]	1198	1,08 (0,87; 1.33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 – 2002[b]	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 – 2000[b]	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

[a] Analýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; niektoré štúdie použili GM-CSF.

[b] Analýza zahŕňa pacientov, ktorí podstupujú transplantáciu kostnej drene počas tohto obdobia.

Použitie filgrastimu na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

U normálnych darcov umožňuje dávka 10 µg/kg/deň, podaná subkutánne v priebehu 4 až 5 po sebe nasledujúcich dňoch, získanie $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu po dvoch leukaferézach.

Použitie filgrastimu u detí alebo dospelých s SCN (závažná kongenitálna, cyklická a idiopatická neutropénia) spôsobuje pretrvávajúci nárast ACN v periférnej krvi a redukuje výskyt infekcií a s nimi súvisiacich príhod.

Použitie filgrastimu u pacientov s infekciou HIV vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo iných myelosupresívnych liekov. U pacientov s infekciou HIV liečených filgrastimom nebolo dokázané žiadne zvýšenie replikácie HIV.

Tak ako iné hematopoetické rastové faktory, G-CSF vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endotelové bunky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Randomizovaná, otvorená, jednodávková, komparátorom kontrolovaná, dvojito - prekrížená štúdia vykonaná u 46 zdravých dobrovoľníkov preukázali, že farmakokinetický profil Nivestimu bol porovnateľný s profilom referenčného lieku po subkutánnom a intravenóznom podaní. Ďalšia randomizovaná, dvojito zaslepená, viacdávková, komparátorom kontrolovaná, dvojito - prekrížená štúdia vykonaná u 50 zdravých dobrovoľníkov preukázali, že farmakokinetický profil Nivestimu bol porovnateľný s profilom referenčného lieku po subkutánnom podaní.

Klírens filgrastimu po subkutánnom a po intravenóznom podaní sa dá charakterizovať farmakokinetikou 1.rádu. Priemerný polčas eliminácie filgrastimu zo séra je približne 3,5 hod s hodnotou klírens približne 0,6 ml/min/kg. Kontinuálna infúzia filgrastimu pacientom, ktorí sa zotavili po autológnej transplantácii kostnej drene, trvajúca až do 28 dní neviedla k akumulácii lieku a polčas eliminácie mal porovnateľné hodnoty. Koncentrácia filgrastimu v sére je priamo úmerná dávke, či už podaného intravenózne alebo subkutánne. Po subkutánnom podaní lieku v odporúčaných dávkach sa v sére koncentrácie udržovali nad 10 ng/ml počas 8 až 16 hodín. Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Filgrastim sa skúmal v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní počas 1 roka, ktoré odhalili zmeny, ktoré možno pripísať očakávaným farmakologickým účinkom, vrátane zvýšenia leukocytov, myeloidnej hyperplázie kostnej drene, extramedulárnej granulopoézy a zväčšenia sleziny. Všetky tieto zmeny ustúpili po prerušení liečby.

Účinky filgrastimu na prenatálny vývoj sa skúmali u potkanov a králikov. Intravenózne (80 µg/kg/deň) podávanie filgrastimu králikom počas organogenézy bolo toxické pre matku a pozorovala sa zvýšená frekvencia spontánnych potratov, postimplantačných strát a znížená priemerná veľkosť vrhu a hmotnosť plodu.

Na základe hlásených údajov od iných liekov obsahujúcich filgrastim, podobných ako originál, sa pozorovali porovnateľné nálezy plus zvýšené malformácie plodu pri dávke 100 µg/kg/deň, čo je pre matku toxická dávka, ktorá zodpovedá systémovej expozícii približne 50-90-násobku expozícií pozorovaných u pacientov liečených klinickou dávkou 5 µg/kg/deň. Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku embryo-fetálnej toxicity bola v tejto štúdii 10 µg/kg/deň, čo zodpovedá systémovej expozícii približne 3-5-násobku expozícií pozorovaných u pacientov liečených klinickou dávkou.

U gravidných potkanov sa nepozorovala maternálna ani fetálna toxicita pri dávkach až 575 µg/kg/deň. Potomkovia potkanov, ktorým sa podával filgrastim počas perinatálneho obdobia a laktácie, vykazovali oneskorenie vo vonkajšej diferenciácii a spomalenie rastu (≥ 20 µg/kg/deň) a mierne zníženú mieru prežívania (100 µg/kg/deň).

Filgrastim nemá žiadny pozorovaný vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľadová kyselina octová
hydroxid sodný
sorbitol (E420)
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nivestim sa nemá riediť s roztokmi chloridu sodného.

Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklenené alebo plastové materiály, pokiaľ nie je zriedený v 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená injekčná striekačka

30 mesiacov

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného roztoku na infúziu bola dokázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije hneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a obvykle sa nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku v vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Náhodné vystavenie teplotám pod bodom mrazu do 24 hodín neovplyvní stabilitu Nivestimu. Zmrazená injekčná liekovka môže byť rozmrazená a následne znovu schladená na ďalšie použitie. Ak je vystavenie dlhšie ako 24 hodín alebo došlo k zmrazeniu viac ako jedenkrát, Nivestim sa nemá použiť.

V rámci času použiteľnosti a na účely ambulantného použitia, môže pacient vybrať liek z chladničky a uskladniť do pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) pre jednorazové použitie do 15 dní. Po tomto čase sa liek nemá uskladniť späť do chladničky, ale sa má zlikvidovať.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nivestim 12 MU/0,2 ml injekčný/infúzny roztok

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s injekčnou ihlou (z nehrdzavejúcej ocele), s ochranným

krytom ihly, obsahujúca 0,2 ml injekčného a infúzneho roztoku.

Nivestim 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok, Nivestim 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s injekčnou ihlou (z nehrdzavejúcej ocele), s ochranným krytom ihly, obsahujúca 0,5 ml injekčného a infúzneho roztoku.

Na každú naplnenú injekčnú striekačku je pripojená ihla uzavretá krytom ihly, ktorý obsahuje epoxyprén, derivát prírodného kaučukového latexu, ktorý sa môže dostať do kontaktu s ihlou.

Veľkosti balenia 1, 5, 8 alebo 10 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Ak je to potrebné, Nivestim sa môže riediť v 5 % roztoku glukózy.

Riedenie na konečnú koncentráciu < 0,2 MU (2 µg)/ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Majú sa použiť len číre roztoky bez častíc.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácie menej ako 1,5 MU (15 µg)/ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA).

Príklad: V konečnom objeme 20 ml sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej ako 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku 20 %ľudského sérového albumínu Ph. Eur.

Nivestim neobsahuje žiadne konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiologickej kontaminácie sú injekčné striekačky Nivestimu určené len na jednorazové použitie.

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy je filgrastim kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÁ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. júna 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. mája 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Nivestim 12 MU/ 0,2 ml injekčný/infúzny roztok
filgrastim

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 12 miliónov jednotiek (MU) (120 µg) filgrastimu v 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: ľadová kyselina octová, hydroxid sodný, polysorbát 80, sorbitol (E420) a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok.
1 naplnená injekčná striekačka s 0,2 ml.
5 naplnených injekčných striekačiek s 0,2 ml.
8 naplnených injekčných striekačiek s 0,2 ml.
10 naplnených injekčných striekačiek s 0,2 ml.

5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.
Na intravenózne alebo subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Ochranný kryt ihly je pripojený k naplnenej injekčnej striekačke, aby sa zabránilo poraneniu ihlou.
Návod na použitie bezpečnostného zariadenia ihly si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po nariedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nivestim 12 MU/ 0,2 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODÁVANIA

Nivestim 12 MU/ 0,2 ml injekcia/infúzia
filgrastim
s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Nivestim 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok
filgrastim

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov jednotiek (MU) (300 µg) filgrastimu v 0,5 ml (0,6 mg/ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: ľadová kyselina octová, hydroxid sodný, polysorbát 80, sorbitol (E420) a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok.
1 naplnená injekčná striekačka s 0,5 ml
5 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml
8 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml
10 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.
Na intravenózne alebo subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK MÁ BYŤ UCHOVÁVANÝ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AJ JE TO POTREBNÉ

Ochranný kryt ihly je pripojený k naplnenej injekčnej striekačke, aby sa zabránilo poraneniu ihlou.
Návod na použitie bezpečnostného zariadenia ihly si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

8. DÁTUM POUŽITEĽNOSTI

EXP
Po nariedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŹITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nivestim 30 MU/ 0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODÁVANIA

Nivestim 30 MU/0,5 ml injekcia/infúzia
filgrastim
s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Nivestim 48 MU/ 0,5 ml injekčný/infúzny roztok
filgrastim

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov jednotiek (MU) (480 µg) filgrastimu v 0,5 ml (0,96 mg/ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: ľadová kyselina octová, hydroxid sodný, polysorbát 80, sorbitol (E420) a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok.
1 naplnená injekčná striekačka s 0,5 ml.
5 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml.
8 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml.
10 naplnených injekčných striekačiek s 0,5 ml.

5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.
Na intravenózne alebo subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK MÁ BYŤ UCHOVÁVANÝ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Ochranný kryt ihly je pripojený k naplnenej injekčnej striekačke na ochranu pred poranením ihlou.
Návod na použitie bezpečnostného zariadenia ihly si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po nariedení použite do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nivestim 48 MU/ 0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODÁVANIA

Nivestim 48 MU/ 0,5 ml injekcia/infúzia
filgrastim
s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nivestim 12 MU/ 0,2 ml injekčný/infúzny roztok
Nivestim 30 MU/ 0,5 ml injekčný/infúzny roztok
Nivestim 48 MU/ 0,5 ml injekčný/infúzny roztok
filgrastim

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nivestim a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nivestim
3. Ako používať Nivestim
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nivestim
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nivestim a na čo sa používa

Nivestim je rastový faktor bielych krviniek (faktor stimulujúci kolónie granulocytov) a patrí do skupiny liekov nazývaných cytokíny. Rastové faktory sú bielkoviny, ktoré sa prirodzene vytvárajú v tele, ale na liečebné účely je ich tiež možné vyrobiť pomocou biotechnológií. Nivestim podporuje kostnú dreň, aby tvorila viacej bielych krviniek.

Zníženie počtu bielych krviniek (neutropénia) môže nastať z viacerých dôvodov a vaše telo sa vtedy stáva menej schopným bojovať proti infekcii. Nivestim podporuje kostnú dreň, aby rýchlo tvorila nové biele krvinky.

Nivestim možno použiť:
- na zvýšenie počtu bielych krviniek po chemoterapii s cieľom predchádzať infekcii,
- na zvýšenie počtu bielych krviniek po transplantácii kostnej drene s cieľom predchádzať infekcii,
- pred chemoterapiou vo vysokej dávke, aby kostná dreň tvorila viac kmeňových buniek, ktoré je možné odobrať a potom vám ich znova vrátiť po liečbe. Odoberajú sa buď vám alebo darcovi. Kmeňové bunky sa potom vrátia do kostnej drene a budú tvoriť krvinky.
- na zvýšenie počtu bielych krviniek, ak máte závažnú chronickú neutropéniu s cieľom predchádzať infekcii,
- u pacientov s pokročilou HIV infekciou s cieľom znížiť riziko infekcie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nivestim

Nepoužívajte Nivestim

- ak ste alergický na filgrastim alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Nivestim.
Povedzte svojmu lekárovi pred začiatkom liečby, **ak máte**:
- kosáčikovitú anémiu, pretože Nivestim môže spôsobiť krízu kosáčikovitej anémie,
- osteoporózu (ochorenie kostí).

Počas liečby Nivestimom oznámte, prosím, ihneď svojmu lekárovi, ak:
- máte náhle prejavy alergie, ako napríklad vyrážku, svrbenie alebo žihľavku na koži, opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela, dýchavičnosť, pískanie alebo problémy s dýchaním, pretože to môžu byť prejavy závažnej alergickej reakcie (precitlivenosť),
- sa u vás vyskytne opuch tváre alebo členkov, krv v moči alebo hnedo zafarbený moč alebo budete močiť menej ako obvykle (glomerulonefritída),
- budete mať bolesti v ľavej hornej časti brucha, bolesti pod ľavou časťou hrudného koša alebo v hornej časti ľavého ramena (tieto príznaky môžu súvisieť so zväčšením sleziny (splenomegáliou) alebo prasknutím sleziny),
- si všimnete neobvyklé krvácanie alebo tvorbu modrín (toto môžu byť príznaky zníženého počtu krvných doštičiek (trombocytopénie) so zníženou schopnosťou zrážavosti krvi).

V prípade pacientov s rakovinou a zdravých darcov bol v zriedkavých prípadoch zaznamenaný zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela). Medzi príznaky patrí horúčka, bolesť brucha, nevoľnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Strata odpovede na filgrastim

Ak u vás nastane strata odpovede alebo neschopnosť udržať odpoveď pri liečbe filgrastimom, váš lekár bude skúmať príčiny, vrátane toho, či sa vám vytvorili protilátky, ktoré neutralizujú aktivitu filgrastimu.

Váš lekár vás možno bude chcieť pozorne sledovať, pozri časť 4 tejto písomnej informácie.

Ak ste pacient so závažnou chronickou neutropéniou, môže u vás hroziť riziko vzniku rakoviny krvi (leukémia, myelodysplastický syndróm (MDS)). Ohľadom rizík vzniku rakoviny krvi a testovania, ktoré je potrebné vykonať, sa poraďte so svojím lekárom. Ak sa u vás objaví rakovina krvi alebo bude u vás vysoká pravdepodobnosť jej vzniku, nemáte používať Nivestim, ak vám to nenariadil váš lekár.

Ak ste darca kmeňových buniek, musíte byť vo veku 16 až 60 rokov.

Opatrnosť potrebná pri iných liekoch, ktoré stimulujú biele krvinky

Nivestim patrí do jednej zo skupín liekov, ktoré môžu stimulovať tvorbu bielych krviniek, Váš lekár má vždy zaznamenať presný liek, ktorý užívate.

Iné lieky a Nivestim

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Nivestim nebol testovaný u tehotných ani dojčiacich žien.

Nivestim sa neodporúča počas tehotenstva.

Poraďte sa so svojím lekárom, ak:
- ste tehotná alebo dojčíte,
- si myslíte, že ste tehotná,
- plánujete mať dieťa.

Ak počas liečby Nivestimom otehotniete, povedzte o tom, prosím, svojmu lekárovi.

Ak vám lekár nenariadi inak, počas používania Nivestimu musíte prestať dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nivestim môže mierne ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Tento liek môže spôsobovať závrat. Odporúča sa počkať, ako sa budete cítiť po použití Nivestimu a predtým, ako budete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Nivestim obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke 0,6 mg/ml alebo 0,96 mg/ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Nivestim obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu v každom ml.

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše) dieťa máte HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia, alebo má nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

3. Ako používať Nivestim

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Ako sa Nivestim podáva a koľko ho mám užiť?

Nivestim sa väčšinou podáva denne injekciou do tkaniva tesne pod kožou (subkutánna injekcia). Môže sa tiež podať denne ako pomalá injekcia do žily (intravenózna injekcia). Normálna dávka závisí od vášho ochorenia a telesnej hmotnosti. Váš lekár vám povie, koľko Nivestimu máte použiť.

Pacienti podstupujúci transplantáciu kostnej drene po chemoterapii:
Normálne dostanete prvú dávku Nivestimu aspoň 24 hodín po chemoterapii a aspoň 24 hodín po transplantácii kostnej drene.

Vy alebo ľudia, ktorí sa o vás starajú, sa môžete naučiť, ako podávať subkutánne injekcie, aby ste mohli pokračovať v liečbe doma. Nemali by ste sa o to ale pokúšať skôr, ako budete dostatočne preškolený vaším poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Ako dlho budem musieť používať Nivestim?

Nivestim budete musieť používať, kým sa váš počet bielych krviniek nevráti do normálu.
Na sledovanie počtu bielych krviniek vo vašom tele sa budú vykonávať pravidelné krvné testy. Váš

lekár vám povie, ako dlho budete musieť Nivestim používať.

Použitie u detí

Nivestim sa používa na liečbu detí liečených chemoterapiou alebo so závažne nízkym počtom bielych krviniek (neutropénia). Dávkovanie u detí s chemoterapiou je rovnaké ako u dospelých.

Ak použijete viac Nivestimu, ako máte

Nezvyšujte dávku, ktorú vám predpísal lekár. Ak si myslíte, že ste si vpichli viac Nivestimu, ako ste mali, vyhľadajte ihneď svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Nivestim

Ak ste vynechali injekciu alebo ste si vpichli príliš málo, čím skôr kontaktujte svojho lekára. Nepodávaje si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď sa, prosím, obráťte na svojho lekára, počas liečby:

- ak u vás dôjde k alergickej reakcii zahrňujúcej slabosť, pokles krvného tlaku, problémy s dýchaním, opuch tváre (anafylaxia), kožnú vyrážku, svrbiacu vyrážku (žihľavka), opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla (angioedém) a dýchavičnosť (dyspnoe).ak u vás dôjde ku kašľu, horúčke a problémom s dýchaním (dyspnoe), pretože to môže byť prejav syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS).
- ak sa u vás objaví poškodenie obličiek (glomerulonefritída). Poškodenie obličiek bolo pozorované u niektorých pacientov dostávajúcich filgrastim. Ak sa u vás objaví opuch tváre alebo členkov, krv v moči alebo hnedé sfarbenie moču alebo si všimnete, že močíte menej ako obvykle, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- ak budete mať akýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov alebo ich kombináciu:
  - opuch alebo zdurenie, ktoré môžu byť spojené s menej častým močením, problémy s dýchaním, opuch brucha a pocit plnosti a celková únava. Tieto príznaky sa vo všeobecnosti prejavia veľmi rýchlo.

  Tieto príznaky môžu súvisieť so stavom, ktorý sa nazýva „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje, že z malých krvných ciev vyteká krv do vášho tela a je potrebná okamžitá lekárska starostlivosť.
- ak budete mať kombináciu akýchkoľvek z nasledovných príznakov:
  - horúčka, tras alebo pocit veľkého chladu, zrýchlený pulz srdca, zmätenosť alebo dezorientácia, dýchavičnosť, extrémna bolesť alebo nepohodlie a vlhká alebo spotená koža.

  Tieto príznaky môžu byť prejavom stavu nazývaného „sepsa” (tiež nazývaný „otrava krvi“), závažnej infekcie s celotelovou zápalovou odpoveďou, ktorý môže byť život ohrozujúci a je potrebná okamžitá lekárska starostlivosť.
- ak budete mať bolesti v ľavej hornej časti brucha, pod ľavou časťou hrudného koša alebo v hornej časti ramena, keďže môže ísť o problém s vašou slezinou (zväčšenie sleziny (splenomegália) alebo prasknutie sleziny),
- ak ste liečený na závažnú chronickú neutropéniu a máte krv v moči (hematúria). Váš lekár môže pravidelne vyšetrovať váš moč, ak sa u vás objaví tento vedľajší účinok, alebo ak vo vašom moči nájde bielkoviny (proteinúria).

Častým vedľajším účinkom filgrastimu je bolesť vo svaloch alebo kostiach (muskuloskeletálna bolesť), ktorá sa môže zlepšiť užívaním bežných liekov proti bolesti (analgetiká). U pacientov podstupujúcich transplantáciu kmeňových buniek alebo kostnej drene môže dochádzať k reakcii štepu proti hostiteľovi (GvHD). Ide o reakciu buniek darcu proti pacientovi, ktorý prijíma transplantát; prejavy a príznaky zahŕňajú vyrážku na dlaniach rúk alebo chodidlách a vredy a bolesť v ústach, črevе, pečeni, na koži, očiach, pľúcach, vagíne a kĺboch.

U normálnych darcov kmeňových buniek môže byť pozorovaný nárast počtu bielych krviniek (leukocytóza) a pokles počtu krvných doštičiek. Môže to znížiť schopnosť krvi zrážať sa (trombocytopénia). Váš lekár to bude sledovať.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- pokles počtu krvných doštičiek, ktorý znižuje schopnosť krvi zrážať sa (trombocytopénia),
- nízky počet červených krviniek (anémia),
- bolesť hlavy,
- hnačka,
- vracanie,
- nevoľnosť,
- neobvyklé vypadávanie vlasov alebo ich rednutie (alopécia),
- únava,
- bolesť a opuch v sliznici tráviaceho traktu, ktorý prechádza od úst po konečník (zápal slizníc),
- horúčka (pyrexia).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**:**
- zápal pľúc (bronchitída),
- infekcia horných dýchacích ciest,
- infekcia močových ciest,
- znížená chuť do jedla,
- problémy so spánkom (insomnia),
- závrat,
- znížená citlivosť, najmä na koži (hypoestézia),
- tŕpnutie alebo necitlivosť rúk alebo nôh (parestézia),
- nízky krvný tlak (hypotenzia),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- kašeľ,
- vykašliavanie krvi (hemoptýza),
- bolesť v ústach a hrdle (orofaryngeálna bolesť),
- krvácanie z nosa (epistaxa),
- zápcha,
- bolesť v ústach,
- zväčšenie pečene (hepatomegália),
- vyrážka,
- sčervenanie kože (erytém),
- svalové kŕče,
- bolesť pri močení (dyzúria),
- bolesť na hrudníku,
- bolesť,
- celková slabosť (asténia),
- celkový pocit choroby (nepokoj),
- opuch rúk a nôh (periférny edém),
- zvýšené hladiny určitých enzýmov v krvi,
- chemické zmeny v krvi,
- reakcia na transfúziu.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):
- zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza),
- alergická reakcia (precitlivenosť),
- odmietnutie transplantovanej kostnej drene (reakcia štepu proti hostiteľovi),
- vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, ktoré môžu spôsobovať dnu (hyperurikémia) (zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi),
- poškodenie pečene spôsobené blokovaním malých žíl v pečeni (veno-okluzívne ochorenie),
- pľúca nefungujú správne, čo vedie k dýchavičnosti (respiračné zlyhanie),
- opuch a/alebo tekutina v pľúcach (pľúcny edém),
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc),
- neobvyklé RTG snímky pľúc (pľúcne infiltráty),
- krvácanie do pľúc (pľúcna hemorágia),
- nedostatok kyslíka v pľúcach (hypoxia),
- vystúpená kožná vyrážka (makulo-papulárna vyrážka),
- ochorenie, ktoré znižuje hustotu kostí, čím slabnú, stávajú sa krehkými a ľahko sa lámu (osteoporóza),
- reakcia v mieste vpichu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):
- silná bolesť kostí, hrudníka, čreva alebo kĺbov (kríza kosáčikovitej anémie),
- náhla život ohrozujúca alergická reakcia (anafylaktická reakcia),
- bolesť a opuch kĺbov, podobné dne (pseudodna),
- zmeny v telesnej regulácii tekutín a možné opúchanie (poruchy objemu tekutín),
- zápal krvných ciev v koži (kožná vaskulitída),
- slivkovo sfarbené, zvýšené boľavé vredy na končatinách a niekedy aj tvári a krku s horúčkou (Sweetov syndróm),
- zhoršenie reumatoidnej artritídy,
- neobvyklé zmeny moču,
- zníženie kostnej hustoty,
- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), pozri časť 2.
- tvorba krvných buniek mimo kostnej drene (extramedulárna hematopoéza).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nivestim

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku injekčnej striekačky po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Na jedno použitie sa môže lieková striekačka vybrať z chladničky a nechať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) maximálne do 15 dní.

Nepoužívajte tento liek, ak je zakalený alebo obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nivestim obsahuje

- Liečivo je filgrastim. Každý ml obsahuje 60 miliónov jednotiek (MU) (600 µg) alebo 96 miliónov jednotiek (MU) (960 µg) filgrastimu.
- Nivestim 12 MU/0,2 ml injekčný/infúzny roztok, každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 12 miliónov jednotiek (MU), 120 µg filgrastimu v 0,2 ml (čo zodpovedá 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok, každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov jednotiek (MU), 300 µg filgrastimu v 0,5 ml (čo zodpovedá 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok, naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov jednotiek (MU), 480 µg filgrastimu v 0,5 ml (čo zodpovedá 0,96 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú ľadová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol E420, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Nivestim a obsah balenia

Nivestim je číry, bezfarebný injekčný/infúzny roztok v sklenenej naplnenej injekčnej striekačke s injekčnou ihlou (nerezová oceľ) s ochranným krytom ihly. Kryt ihly obsahuje epoxyprén, derivát prírodného kaučukového latexu, ktorý sa môže dostať do kontaktu s ihlou.

Nivestim je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 5, 8 alebo 10 naplnených injekčných striekačiek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΆΣ A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421–2–3355 5500

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

Informácie o podávaní samotným pacientom

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si máte sám/sama podať injekciu Nivestimu. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sám/sama bez predošlej inštruktáže od vášho lekára alebo zdravotnej sestry. Je tiež dôležité, aby ste injekčnú striekačku vyhodili do nádoby na likvidáciu ostrého odpadu (odolnej voči prepichnutiu). Ak si nie ste istý podaním injekcie alebo máte akékoľvek otázky, poraďte sa, prosím, so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

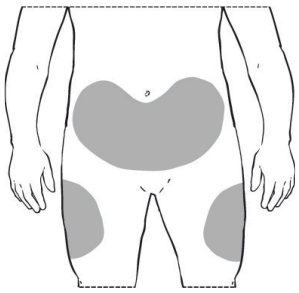
Ako si mám podať svoj* Nivestim*?

Nivestim si zvyčajne podáte jedenkrát denne vo forme injekcie, zvyčajne hneď pod kožu. Toto je známe ako subkutánna injekcia.

Naučiť sa, ako si máte sám/sama podávať injekcie znamená, že nemusíte čakať doma, kým vám zavolá zdravotná sestra, nemusíte ísť do nemocnice alebo ambulancie každý deň, aby ste dostali vašu injekciu.

Injekciu si budete podávať každý deň zhruba v rovnakom čase. Najvhodnejšie miesta na podanie injekcie sú:

- horné časti stehien,
- brucho, okrem oblasti okolo pupka.



Je lepšie, ak si meníte miesto podania injekcie každý deň, aby ste nemali boľavé jedno miesto.

Príslušenstvo potrebné k podaniu

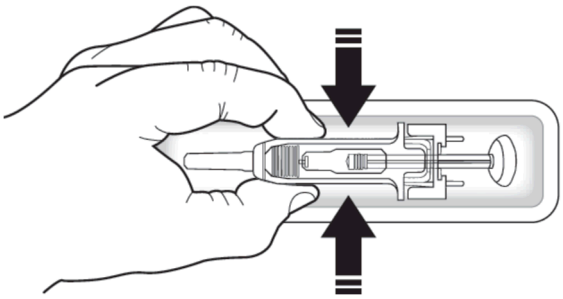
Aby ste si podali subkutánnu injekciu sám/sama, budete potrebovať nasledujúce položky:
- novú naplnenú injekčnú striekačku Nivestimu
- nádoba na likvidáciu ostrého odpadu (odolná voči prepichnutiu) na bezpečnú likvidáciu použitých injekčných striekačiek
- antiseptické tampóny (ak vám to odporučí lekár alebo zdravotná sestra).

Ako si mám podať subkutánnu injekciu Nivestimu?

1. Snažte sa podať si injekciu každý deň zhruba v rovnakom čase.
2. Vyberte škatuľu obsahujúcu naplnenú injekčnú striekačku Nivestimu z chladničky.
3. Vyberte blistrovú podložku obsahujúcu naplnenú injekčnú striekačku zo škatule. Keď škatuľa obsahuje blistrové podložky s viac ako jednou naplnenou injekčnou striekačkou, odtrhnite

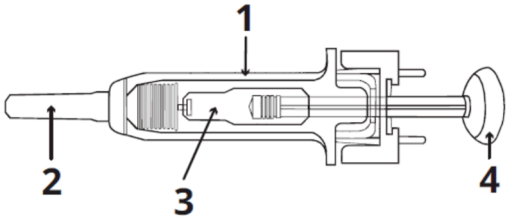
blistrovú podložku obsahujúcu jednu naplnenú injekčnú striekačku pozdĺž perforovanej časti a vráťte zvyšné blistrové podložky obsahujúce naplnené injekčné striekačky do škatule a škatuľu vráťte do chladničky.

4. Otvorte blistrovú podložku obsahujúcu naplnenú injekčnú striekačku odlúpením viečka z blistrovej podložky. Vyberte naplnenú injekčnú striekačku z blistrovej podložky tak, že ju uchopíte za telo injekčnej striekačky.
   - **Nechytajte** ju za sivý kryt ihly ani za piestovú tyč.



Skontrolujte injekčnú striekačku, aby ste sa uistili, že ochranný kryt ihly prekrýva valec naplnenej injekčnej striekačky. Pred podávaním injekcie **nezatláčajte** ochranný kryt (chránič) ihly na kryt ihly. Ochranný kryt ihly by sa tým mohol aktivovať alebo uzamknúť. Ak ochranný kryt ihly prekrýva ihlu, znamená to, že bol aktivovaný.
Skontrolujte, či je roztok číry, bezfarebný a či neobsahuje žiadne viditeľné častice. Výrobok **nekontrolujte** cez plast bezpečnostnej pomôcky.
Skontrolujte dátum na označení, aby ste sa uistili, že neuplynul dátum exspirácie lieku.
Uistite sa, že máte pri sebe nádobu na likvidáciu ostrého odpadu (odolnú voči prepichnutiu).
Nechajte naplnenú injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu (približne 25 °C). Bude to trvať 15 až 30 minút.

- Počas toho, ako necháte injekčnú striekačku zahrievať sa na izbovú teplotu, **nedávajte dole** kryt ihly injekčnej striekačky.
- Injekčnou striekačkou **netraste**.

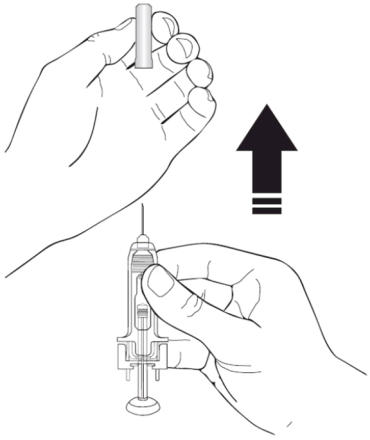


1	Ochranný kryt ihly
2	Kryt ihly
3	Liek
4	Piestová tyč

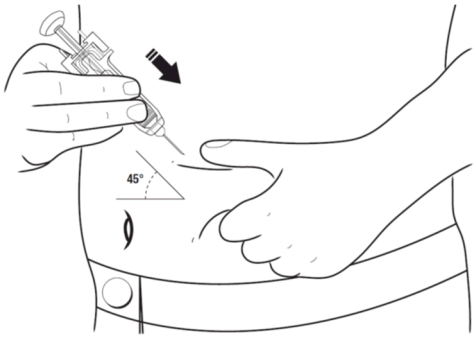
- **Nepoužívajte injekčnú striekačku Nivestimu, ak:**
  - je škatuľa otvorená alebo poškodená,
  - chýba ochranný kryt ihly, je odpojený alebo bol aktivovaný,
  - je liek zakalený alebo zmenil farbu alebo ak v kvapaline plávajú častice,
  - sa akákoľvek časť naplnenej injekčnej striekačky zdá prasknutá alebo zlomená alebo ak z injekčnej striekačky uniká akákoľvek kvapalina,
  - naplnená injekčná striekačka spadla. Naplnená injekčná striekačka môže byť rozbitá, aj keď nie je vidieť prasklinu.
  - chýba kryt ihly alebo ak nie je napevno prichytený,
  - uplynul dátum exspirácie uvedený na označení.

Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch naplnenú injekčnú striekačku zlikvidujte a použite novú naplnenú injekčnú striekačku.

5. Nájdite si pohodlné, dostatočne osvietené miesto pre podanie injekcie a skontrolujte predpísanú dávku.
6. Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.
7. Držte naplnenú injekčnú striekačku za telo ochranného krytu (chrániča) ihly s krytom ihly smerom hore.
    - **Nedržte** ju za hlavicu piestu, ani za piest alebo kryt ihly.
    - Nikdy **neťahajte** piest dozadu.
    - **Neodstraňujte** kryt ihly z naplnenej injekčnej striekačky, kým nie ste pripravený podať injekciou svoj liek.
8. Zložte kryt ihly z injekčnej striekačky tak, že ju budete držať za valec a opatrne stiahnete kryt ihly rovno a smerom od tela bez toho, aby ste ním otáčali. Kryt ihly zahoďte. **Nedávajte** ho znova na ihlu. **Nezatláčajte** piest, nedotýkajte sa ihly ani injekčnou striekačkou **netraste**.



9. Injekčná striekačka je teraz pripravená na použitie. Môžete spozorovať malú vzduchovú bublinu v injekčnej striekačke. Nemusíte ju odstrániť pred podaním injekcie. Vstreknutie roztoku so vzduchovou bublinou nie je škodlivé.
10. Rozhodnite sa, kam si vpichnete Nivestim - nájdite miesto na bruchu alebo v hornej časti svojho stehna. Pri každej injekcii si meňte miesto podania. **Nevyberte si** miesto, ktoré je citlivé, červené, pomliaždené alebo zjazvené. Vydezinfikujte si kožu pomocou antiseptického tampónu.
11. Chyťte kožu medzi palec a ukazovák, dávajte pozor, aby ste sa nechytili vydezinfikovaného miesta.
12. Druhou rukou držte naplnenú injekčnú striekačku, ako keby ste držali ceruzku. Rýchlym pohybom, „ako pri šípkach“ vpichnite ihlu pod kožu pod uhlom približne 45˚, ako je znázornené.



13. Zľahka vytiahnite piest, aby ste skontrolovali, či ste nezasiahli cievu. Ak uvidíte krv v injekčnej striekačke, vytiahnite ihlu z miesta podania a vpichnite ju na iné miesto. Pomaly stláčajte piest, až kým si nepodáte celú dávku.
14. Po vstreknutí roztoku vytiahnite ihlu.
15. Uistite sa, že ochranný kryt ihly zakrýva celú ihlu tak, ako je uvedené v návode pre aktívny alebo pasívny ochranný kryt ihly.
16. **Nesnažte sa** znova nasadiť kryt ihly. Injekčnú striekačku vložte do nádoby na likvidáciu ostrého odpadu (odolnej voči prepichnutiu).

- Uchovávajte použité striekačky mimo dosahu a dohľadu detí.
- **Nikdy** neodhadzujte použité striekačky do svojho domáceho odpadkového koša.

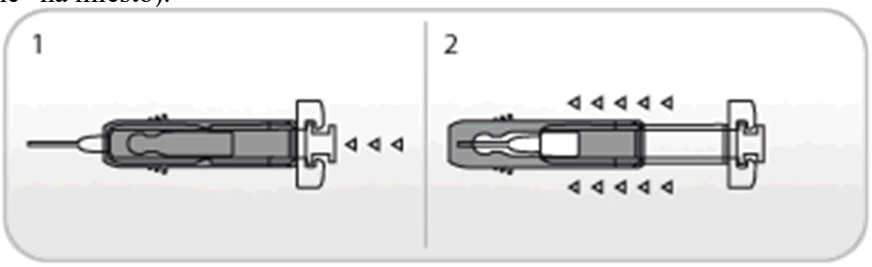
Pamätajte

Väčšina ľudí sa naučí podať si subkutánnu injekciu sám/sama, ak však máte akékoľvek problémy, neobávajte sa, prosím, požiadať svojho lekára alebo zdravotnú sestru o pomoc alebo radu.

Použitie aktívneho ochranného krytu ihly pre **Nivestim 12 MU/0,2 ml injekčný/infúzny roztok**

Naplnená injekčná striekačka má pripojený ochranný kryt ihly (UltraSafe Active Needle Guard), aby sa zabránilo poraneniu ihlou. Ak manipulujete s naplnenou injekčnou striekačkou, držte ruky za ihlou.

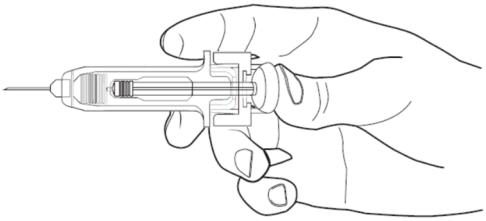
1. Podajte injekciu podľa pokynov uvedených vyššie.
2. Po podaní injekcie, posuňte ochranný kryt ihly dopredu, až kým nie je ihla celá zakrytá (obal sa „zaklikne“ na miesto).



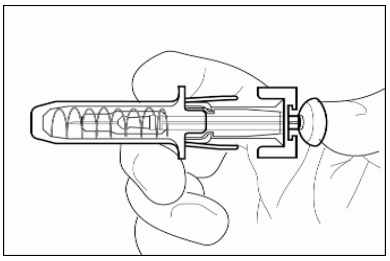
Použitie pasívneho ochranného krytu ihly pre **Nivestim 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok a Nivestim 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok**

Naplnená injekčná striekačka má pripojený ochranný kryt ihly (UltraSafe Passive Needle Guard), aby sa zabránilo poraneniu ihlou. Ak manipulujete s naplnenou injekčnou striekačkou, držte ruky za ihlou.

1. Podajte injekciu podľa pokynov uvedených vyššie.
2. Stlačte piest, zatiaľ čo držíte prírubu prstom, až pokiaľ nebude podaná celá dávka. Pasívny kryt ihly sa NEAKTIVUJE, pokiaľ nebude podaná CELÁ dávka.



3. Vytiahnite ihlu z kože, potom pustite piest, aby sa striekačka posunula hore, pokiaľ celá ihla nebude zakrytá a zaistená na mieste.



NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LEN PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV:

Nivestim neobsahuje žiadne konzervačné látky. Z dôvodu možného rizika mikrobiologickej kontaminácie sú injekčné striekačky Nivestim určené len na jednorazové použitie.

Náhodné vystavenie teplotám pod bodom mrazu do 24 hodín neovplyvní stabilitu Nivestimu. Zmrazené naplnené injekčné striekačky sa môžu rozmraziť a následne znovu zmraziť na ďalšie použitie. Ak je vystavenie mrazu dlhšie ako 24 hodín alebo dôjde k zmrazeniu viac ako jedenkrát, Nivestim sa má zlikvidovať.

Nivestim sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie. Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklo a plastové materiály, s výnimkou riedenia, ktoré je uvedené nižšie.

Ak je to potrebné, Nivestim sa môže riediť v 5 % roztoku glukózy. Riedenie na finálnu koncentráciu menej ako 0,2 MU/ml (2 µg) sa v žiadnom prípade neodporúča. Pred použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Majú sa použiť len číre roztoky bez častíc. U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácie < 1,5 MU/ml (15 µg) sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA).

Príklad: V konečnom objeme 20 ml sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej ako 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20 %). Po zriedení v 5 % roztoku glukózy je filgrastim kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane polyvinylchloridu, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného roztoku na infúziu bola dokázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije hneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a obvykle by sa nemalo presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.