

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ziextenzo 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu* v 0,6 ml injekčného roztoku. Koncentrácia je 10 mg/ml len na základe proteínov**.

*Produkovaný bunkami *Escherichia coli* rekombinantnou DNA technológiou a následne konjugáciou s polyetylén glykolom (PEG).

**Koncentrácia je 20 mg/ml, ak je zahrnutý podiel PEG.

Účinnosť tohto lieku sa nemá porovnávať s účinnosťou iného pegylovaného alebo nepegylovaného proteínu tej istej terapeutickej skupiny. Pre viac informácií pozri časť 5.1

Pomocné látky so známym účinkom

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 mg sorbitolu (E 420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až mierne žltkastý injekčný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Skrátenie doby trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u dospelých pacientov s malígnymi ochoreniami liečených cytotoxickou chemoterapiou (s výnimkou chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastických syndrómov).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Ziextenzom má byť iniciovaná a vedená pod dohľadom lekárov skúsených v oblasti onkológie a/alebo hematológie.

Dávkovanie

Pre každý cyklus chemoterapie sa odporúča jedna 6 mg dávka Ziextenza (jedna naplnená injekčná striekačka), podávaná minimálne 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu u detí neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

Neodporúča sa úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek.

Spôsob podávania

Ziextenzo je určený na subkutánne použitie.

Injekcie sa majú podávať do stehna, brucha alebo ramena. Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

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.

Všeobecné upozornenia a opatrenia

Podľa limitovaných klinických údajov sa predpokladá porovnateľný účinok na čas potrebný na zotavenie zo závažnej neutropénie pre pegfilgrastim a filgrastim u pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML) *de novo* (pozri časť 5.1). Dlhodobé účinky pegfilgrastimu sa však pri AML neskúmali, preto sa má v tejto populácii pacientov používať s opatnosťou.

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*Granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) môže urýchľovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať aj u niektorých non-myeloidných buniek *in vitro*.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu sa neskúmali u pacientov s myelodysplastickým syndrómom, chronickou myeloidnou leukémiou a u pacientov so sekundárnou AML, preto sa nemá používať u týchto pacientov. Osobitnú pozornosť treba venovať rozlíšeniu blastického zvratu pri chronickej myeloidnej leukémii od AML.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu podávaného u pacientov s AML *de novo* vo veku < 55 rokov s cytogenetikou t(15; 17) sa neskúmala.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu sa neskúmala u pacientov užívajúcich vysoké dávky chemoterapie. Tento liek sa nemá použiť na zvýšenie dávky cytotoxickej chemoterapie nad stanovené dávkovacie schémy.

Pľúcne nežiaduce účinky

Po podaní G-CSF boli hlásené pľúcne nežiaduce reakcie, osobitne intersticiálna pneumónia. Zvýšené riziko je u pacientov, ktorí majú v nedávnej anamnéze pulmonálne infiltráty alebo pneumóniu (pozri časť 4.8).

Výskyt pulmonálnych príznakov, ako sú kašeľ, horúčka a dyspnoe, v spojení s rádiologickými dôkazmi pulmonálnych infiltrátov a zhoršenie pulmonálnych funkcií spolu so zvýšeným počtom neutrofilov môže predstavovať začiatkové príznaky syndrómu akútnej respiračnej tiesne (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Za takýchto okolností sa má podávanie pegfilgrastimu podľa uváženia lekára prerušiť a má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Glomerulonefritída

U pacientov užívajúcich filgrastim a pegfilgrastim bola hlásená glomerulonefritída. Vo všeobecnosti sa po znížení dávky alebo po vysadení filgrastimu a pegfilgrastimu prípady glomerulonefritídy upravili. Odporúča sa sledovať rozbor moču.

Syndróm kapilárneho presakovania

Po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa zaznamenal syndróm kapilárneho presakovania, 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

Po podaní pegfilgrastimu boli hlásené zvyčajne asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny vrátane niekoľkých smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Z toho dôvodu je potrebné starostlivo sledovať veľkosť sleziny (napr. fyzikálnym vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny má byť vzatá do úvahy u pacientov s bolesťami v oblasti brušnej dutiny vľavo hore alebo s bolesťami hornej časti ramena.

Trombocytopénia a anémia

Liečba samotným pegfilgrastimom nezabraňuje trombocytopénii a anémii, pretože myelosupresívna chemoterapia je udržiavaná na plných dávkach podľa predpísaného režimu. Odporúča sa pravidelné sledovanie počtu krvných doštičiek a hematokritu. Špeciálna opatrnosť je potrebná pri podávaní jedného chemoterapeutika alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú závažnú trombocytopéniu.

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

V podmienkach postmarketingovej observačnej štúdie bol pegfilgrastim v kombinácii s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou spájaný s rozvinutím myelodysplastického syndrómu (MDS) a akútnej myeloidnej leukémie (AML) u pacientov s karcinómom prsníka a pľúc (pozri časť 4.8). Pacientov s karcinómom prsníka a pľúc monitorujte z hľadiska prejavov a príznakov ochorení MDS/AML.

Kosáčikovitá anémia

Kosáčikovitá anémia s krízou je spájaná s podávaním pegfilgrastimu pacientom, ktorí sú prenášačmi kosáčikovitej anémie, alebo ktorí majú kosáčikovitú anémiu (pozri časť 4.8). Preto majú lekári pri predpisovaní pegfilgrastimu pacientom, ktorí sú prenášačmi kosáčikovitej anémie, alebo ktorí majú kosáčikovitú anémiu postupovať opatrne, monitorovať príslušné klinické parametre a laboratórne funkcie a venovať pozornosť možnej spojitosti medzi týmto liekom a zväčšením sleziny a vznikom vazooklúznej krízy.

Leukocytoza

Menej ako 1 % pacientov liečených pegfilgrastimom vykazovalo počet bielych krviniek (white blood cell, WBC) $100 \times 10^9/l$ alebo vyšší. Neboli hlásené nežiaduce príhody priamo pripísateľné tomuto stupňu leukocytozy. Takéto zvýšenie počtu bielych krviniek je prechodné, zvyčajne sa objavuje 24 až 48 hodín po podaní a je v súlade s farmakodynamickými účinkami tohto lieku. V súlade s klinickými účinkami a potenciálom pre leukocytozu sa má počet WBC kontrolovať počas liečby v pravidelných intervaloch. Ak počet leukocytov prevýši $50 \times 10^9/l$ po očakávanom minime, tento liek sa má okamžite vysadiť.

Precitlivenosť

U pacientov liečených pegfilgrastimom sa zaznamenala pri úvodnej alebo následnej liečbe precitlivenosť, vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou precitlivenosťou vysadte pegfilgrastim natrvalo. Nepodávajte pegfilgrastim pacientom s precitlivenosťou na pegfilgrastim alebo filgrastim v anamnéze. Ak sa vyskytne závažná alergická reakcia, je potrebné podať vhodnú liečbu a po dobu niekoľkých dní starostlivo sledovať pacienta.

Stevensov-Johnsonov syndróm

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), ktorý môže byť život ohrozujúci alebo môže byť fatálny, bol zriedka hlásený v spojitosti s liečbou pegfilgrastimom. Ak sa u pacienta objaví SJS pri používaní pegfilgrastimu, liečba pegfilgrastimom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opätovne začať.

Imunogenicitá

Rovnako ako u všetkých terapeutických proteínov je tu potenciál pre imunogenicitu. Výskyt tvorby protilátok proti pegfilgrastimu je zvyčajne nízky. Väzba protilátok je v takej miere, ako sa očakáva u všetkých biologických liekov, avšak momentálne nie je spojená s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Aortitída bola hlásená po podaní G-CSF u zdravých jedincov a u pacientov s rakovinou. Medzi príznaky patrili 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 tiež časť 4.8.

Iné upozornenia

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu na mobilizáciu krvných kmeňových buniek u pacientov alebo zdravých darcov nebola príslušne hodnotená.

Zvýšenie hematopoetickej aktivity kostnej drene ako odpoveď na liečbu rastovým faktorom sa spája s prechodnými pozitívnymi nálezmi na kostných snímkach. Túto skutočnosť je potrebné zvážiť pri interpretácii výsledkov kostných snímok.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 30 mg sorbitolu v každej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 50 mg/ml. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na potenciálnu senzitivitu rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na cytotoxickú chemoterapiu, pegfilgrastim má byť podávaný minimálne 24 hodín po podaní cytotoxickej chemoterapie. V klinických skúšaniach bol pegfilgrastim bezpečne podávaný 14 dní pred chemoterapiou. Súčasné použitie pegfilgrastimu s niektorým chemoterapeutikom nebolo u pacientov hodnotené. U zvierat viedlo súčasné podanie pegfilgrastimu a 5-fluorouracilu (5-FU) alebo iných antimetabolitov k potenciácii myelosupresie.

Možné interakcie s inými hematopoetickými rastovými faktormi a cytokínmi neboli v klinických skúšaniach špeciálne hodnotené.

Možnosť interakcií s lítiom, ktoré taktiež podporuje uvoľňovanie neutrofilov, nebola špeciálne skúmaná. Nie sú k dispozícii dôkazy, že by takéto interakcie boli škodlivé.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu neboli hodnotené u pacientov užívajúcich chemoterapiu spojenú s oneskorenou myelosupresiou, napr. derivátmi nitrózomocoviny.

Špecifické interakčné alebo metabolické štúdie sa neuskutočnili, avšak klinické skúšania neindikovali interakcie pegfilgrastimu s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití pegfilgrastimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pegfilgrastim sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní pegfilgrastimu/metabolitov do ľudského mlieka, riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či ukončiť/prerušiť liečbu pegfilgrastimom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Pegfilgrastim neovplyvnil reprodukčnú schopnosť ani fertilitu samcov alebo samíc pri kumulatívnych týždenných dávkach približne 6 až 9-krát vyšších, ako je odporúčaná dávka u ľudí (na základe plochy povrchu tela) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pegfilgrastim nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesť v kostiach (veľmi častá $\geq 1/10$) a muskuloskeletálna bolesť (častá $\geq 1/100$ až $< 1/100$). Bolesť v kostiach bola väčšinou miernej až strednej intenzity, prechodnej povahy a u väčšiny pacientov bola kontrolovateľná štandardnými analgetikami.

Reakcie hypersenzitívneho typu vrátane kožnej vyrážky, žihľavky, angioedému, dýchavičnosti, erytému, sčervenania a hypotenzie sa vyskytli pri začiatkovej alebo následnej liečbe s pegfilgrastimom (menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). Závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie sa vyskytovali u pacientov liečených pegfilgrastimom (menej časté) (pozri časť 4.4).

Syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže ohroziť život, ak sa oneskorí liečba, sa zaznamenal ako menej častý ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) po podaní faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov u pacientov s rakovinou, ktorí podstupujú chemoterapiu; pozri časť 4.4 a časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie.

Splenomegália, zvyčajne asymptomatická, je menej častá.

Ruptúra sleziny, vrátane fatálnych prípadov, je po podaní pegfilgrastimu hlásená menej často (pozri časť 4.4).

Zaznamenali sa menej časté pľúcne nežiaduce reakcie vrátane intersticiálnej pneumónie, pľúcneho edému, pľúcnych infiltrátov a pľúcnej fibrózy. Menej často tieto prípady prerástli do respiračného zlyhania alebo syndrómu ARDS, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí sú prenášačmi kosáčikovitej anémie, alebo ktorí majú kosáčikovitú anémiu sa zaznamenali izolované prípady kosáčikovitej anémie s krízou (menej často u pacientov, ktorí majú kosáčikovitú anémiu) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Údaje uvedené v tabuľke nižšie opisujú nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní a spontánných hlásení. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie

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)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			myelodysplastický syndróm ¹ akútna myeloidná leukémia ¹	
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopénia ¹ , leukocytóza ¹	kosáčikovitá anémia s krízou ² splenomegália ² ruptúra sleziny ²	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívne reakcie anafylaxia	
Poruchy metabolizmu a výživy			zvýšenie hladín kyseliny močovej	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ¹			
Poruchy ciev			syndróm kapilárneho presakovania ¹	aortitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			syndróm akútnej respiračnej tiesne ² pľúcne nežiaduce reakcie (intersticiálna pneumónia, pľúcny edém, pľúcne infiltráty a pľúcna fibróza) <u>hemoptýza</u>	<u>pľúcne krvácanie</u>
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	nauzea ¹			

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)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Sweetov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza) ^{1,2} kožná vaskulitída ^{1,2}	Stevensov-Johnsonov syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť v kostiach	muskuloskeletálna bolesť (myalgia, artralgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku)		
Poruchy obličiek a močových ciest			glomerulonefritída ²	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		bolesť v mieste vpichu ¹ , bolesť na hrudi, ktorá nesúvisí so srdcom,	reakcie v mieste vpichu ²	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy a alkalického fosfatázy ¹ prechodné zvýšenie LFT pre ALT alebo AST ¹	

¹ Pozri časť nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

² Táto nežiaduca reakcia sa zistila po uvedení lieku na trh, nepozorovala sa však v randomizovaných, kontrolovaných klinických skúšaniach u dospelých. Kategória frekvencie bola odhadovaná zo štatistického výpočtu na základe 1 576 pacientov liečených pegfilgrastimom v deviatich randomizovaných klinických skúšaniach.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zaznamenali sa menej časté prípady Sweetovho syndrómu, hoci v niektorých prípadoch môže k ich vzniku prispievať aj základné hematologické nádorové ochorenie.

U pacientov liečených pegfilgrastimom sa menej často zaznamenali prípady kožnej vaskulitídy. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov liečených pegfilgrastimom nie je známy.

Pri začiatkovej alebo následnej liečbe pegfilgrastimom sa objavili reakcie v mieste vpichu vrátane erytému v mieste vpichu (menej časté), ako aj bolesť v mieste vpichu (časté).

Zaznamenali sa časté prípady leukocytózy (počet bielych krviniek [WBC] > 100 × 10⁹/l) (pozri časť 4.4).

Vratný, mierny až stredný nárast hladiny kyseliny močovej a alkalického fosfatázy bez pridružených klinických účinkov sa vyskytoval menej často; vratný, mierny až stredný nárast hladiny laktátdehydrogenázy bez pridružených klinických účinkov sa objavil menej často u pacientov používajúcich pegfilgrastim po cytotoxickéj chemoterapii.

Nevoľnosť a bolesť hlavy boli zaznamenané veľmi často u pacientov užívajúcich chemoterapiu.

U pacientov sa po podaní pegfilgrastimu následne po cytotoxickú chemoterapiu pozorovalo menej často zvýšenie funkčných pečŕňových testov na alanínaminotransferázu (ALT) alebo aspartátaminotransferázu (AST). Tieto zvýšenia boli prechodné a vrátili sa na pôvodné hodnoty.

Zvýšené riziko MDS/AML po liečbe Ziextenzo v kombinácii s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou bolo pozorované v epidemiologickej štúdiu u pacientov s karcinómom prsníka a pľúc (pozri časť 4.4).

Zaznamenali sa časté prípady trombocytopénie.

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).

Pediatrická populácia

Skúsenosti u detí sú obmedzené. V porovnaní so staršími deťmi vo veku 6 - 11 rokov (80 %) a 12 - 21 rokov (67 %) a dospelými sa u mladších detí vo veku 0 - 5 rokov (92 %) pozoroval vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia bola bolesť kostí (pozri časti 5.1 a 5.2).

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

Jednorazové dávky 300 µg/kg boli subkutánne podávané obmedzenému počtu zdravých dobrovoľníkov a pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc bez závažných nežiaducich reakcií. Nežiaduce príhody boli podobné príhodám, ktoré sa pozorovali u jedincov, ktorým sa podávali nižšie dávky pegfilgrastimu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, faktor stimulujúci kolónie; ATC kód: L03AA13

Ziextenzo je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Ľudský faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) je glykoproteín, ktorý reguluje produkciu a uvoľňovanie neutrofilov z kostnej drene. Pegfilgrastim je kovalentný konjugát rekombinantného ľudského G-CSF (r-metHuG-CSF) a jednej 20 kd molekuly polyetylén glykolu (PEG). Pegfilgrastim je vzhľadom na znížený renálny klírens trvácnejšou formou filgrastimu.

Mechanizmus účinku pegfilgrastimu a filgrastimu sa ukázal byť identický a vedie k značnému zvýšeniu počtu periférnych krvných neutrofilov do 24 hodín, s miernym nárastom hladiny monocytov a/alebo lymfocytov. Podobne ako v prípade filgrastimu, neutrofily produkované ako odpoveď na pegfilgrastim vykazujú normálne alebo silnejšie funkcie ako bolo demonštrované v testoch chemotaktických a fagocytárných funkcií. Ako aj ostatné hematopoetické rastové faktory, *in vitro* vykazuje G-CSF stimulujúce vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky. G-CSF môže *in vitro* podporovať rast myeloidných buniek, vrátane malígnych. Podobné efekty možno *in vitro* pozorovať na niektorých nemyeloidných bunkách.

V dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených pivotných štúdiách s pacientmi s vysoko rizikovým karcinómom prsníka II – IV štádia, ktorí užívali myelosupresívnu chemoterapiu obsahujúcu doxorubicín a docetaxel, znížilo podávanie pegfilgrastimu jedenkrát počas cyklu trvanie neutropénie a výskyt febrilnej neutropénie podobne, ako to bolo pozorované v prípade denného podávania filgrastimu (stredná hodnota 11 denných podaní). V prípade neprítomnosti podpory rastového faktora viedlo toto obmedzenie k stredne dlho trvajúcej (5 až 7 dní) neutropénii stupňa 4 a 30 - 40 % výskytu febrilnej neutropénie. V jednej štúdii (n = 157), kde bola podávaná stála dávka 6 mg pegfilgrastimu, sa v skupine s pegfilgrastimom stredná dĺžka trvania neutropénie stupňa 4 pohybovala na úrovni 1,8 dňa v porovnaní s 1,6 dňa v skupine s filgrastimom (rozdiel 0,23 dňa, 95 % interval spoľahlivosti – 0,15, 0,63). Počas celej štúdie bola miera febrilnej neutropénie 13 % u pacientov liečených pegfilgrastimom v porovnaní s 20 % u pacientov liečených filgrastimom (rozdiel 7 %, 95 % interval spoľahlivosti – 19 %, 5 %). V druhej štúdii (n = 310), kde bola podávaná dávka upravená podľa hmotnosti (100 µg/kg), v skupine s pegfilgrastimom bola stredná dĺžka trvania neutropénie stupňa 4 1,7 dňa v porovnaní s 1,8 dňa v skupine s filgrastimom (rozdiel 0,03 dňa, 95 % interval spoľahlivosti – 0,36, 0,30). Celková miera febrilnej neutropénie bol 9 % u pacientov liečených pegfilgrastimom v porovnaní s 18 % u pacientov liečených filgrastimom (rozdiel 9 %, 95 % interval spoľahlivosti – 16,8 %, 1,1 %).

V placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s rakovinou prsníka bol hodnotený účinok pegfilgrastimu na ovplyvnenie incidencie febrilnej neutropénie po podávaní chemoterapeutického režimu s 10 – 20 % rizikom vzniku febrilnej neutropénie (docetaxel 100 mg/m² každé 3 týždne počas 4 cyklov). Deväťstodvadsaťosem pacientov bolo randomizovaných do skupiny dostávajúcej jednorazovú dávku pegfilgrastimu alebo placeba približne 24 hodín (deň 2) po chemoterapii v každom cykle. Incidencia febrilnej neutropénie bola nižšia u pacientov randomizovaných do skupiny dostávajúcej pegfilgrastim v porovnaní s placebom (1 % verzus 17 %, p < 0,001). Výskyt hospitalizácie a podanie i.v. antiinfektív v súvislosti s klinickou diagnózou febrilnej neutropénie bol nižší v skupine pacientov s pegfilgrastimom v porovnaní s placebom (1 % verzus 14 %, p < 0,001; a 2 % verzus 10 %, p < 0,001).

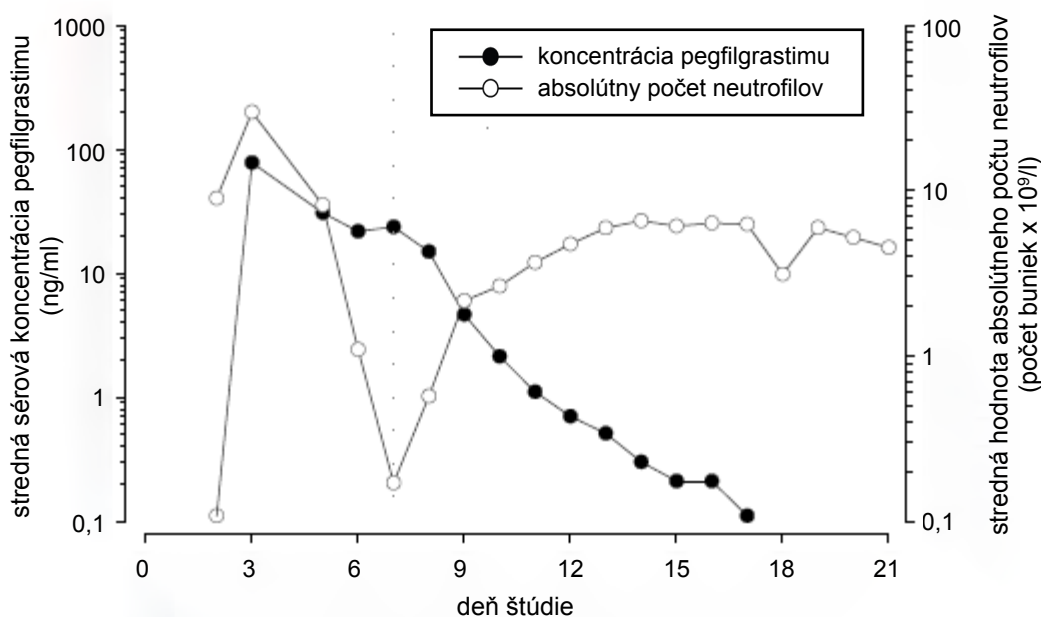
V malej (n = 83) randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii fázy II u pacientov dostávajúcich chemoterapiu na *de novo* akútnu myeloidnú leukémiu sa porovnával pegfilgrastim (jednorazová dávka 6 mg) s filgrastimom, ktoré boli podávané počas indukčnej chemoterapie. Stredný čas na regeneráciu z ťažkej neutropénie bol stanovený na 22 dní u oboch liečebných skupín. Dlhodobé skúšky sa nevykonali (pozri časť 4.4).

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdii fázy II (n = 37) s pediatrickými pacientmi so sarkómom, ktorí dostávali 100 µg/kg pegfilgrastimu po prvom cykle chemoterapie vinkristínom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (VAdriaC/IE), sa pozorovalo dlhšie trvanie závažnej neutropénie (neutrofily < 0,5 × 10⁹/l) u mladších detí vo veku 0 – 5 rokov (8,9 dní) v porovnaní so staršími deťmi vo veku 6 - 11 rokov (6 dní) a 12 - 21 rokov (3,7 dní) a dospelými. Okrem toho bol pozorovaný vyšší výskyt febrilnej neutropénie u mladších detí vo veku 0 - 5 rokov (75 %) v porovnaní so staršími deťmi vo veku 6 - 11 rokov (70 %) a 12 - 21 rokov (33 %) a dospelými (pozri časti 4.8 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednej subkutánnej dávke pegfilgrastimu sa maximálna sérová koncentrácia pegfilgrastimu dosiahne 16 až 120 hodín po podaní a sérové koncentrácie pegfilgrastimu pretrvávajú počas obdobia neutropénie po myelosupresívnej chemoterapii. Vzhľadom na dávku je eliminácia pegfilgrastimu nelineárna; sérový klírens pegfilgrastimu klesá s narastajúcou dávkou. Zdá sa, že pegfilgrastim je zväčša eliminovaný neutrofilmi sprostredkovaným klírensom, ktorý je pri vyšších dávkach saturovaný. Sérová koncentrácia pegfilgrastimu prudko klesá následkom obnovy neutrofilov, čo je v súlade s mechanizmom spätnej regulácie klírensu (pozri obrázok 1).

Obrázok 1. Profil stredných hodnôt sérovej koncentrácie pegfilgrastimu a absolútneho počtu neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) po jednorazovom injekčnom podaní (6 mg) pacientom užívajúcim chemoterapiu



Vzhľadom na neutrofilmi sprostredkovaný mechanizmus klirensu sa vplyv poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetiku pegfilgrastimu nepredpokladá. V otvorenej štúdií (n = 31) s jednorazovou dávkou nemal rôzny stupeň poškodenia obličiek, vrátane konečného štádia ochorenia obličiek (end-stage renal disease, ESRD), žiaden vplyv na farmakokinetiku pegfilgrastimu.

Starší pacienti

Obmedzené údaje indikujú, že farmakokinetika pegfilgrastimu u starších pacientov (> 65 rokov) je podobná tej u dospelých.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika pegfilgrastimu sa skúmala u 37 pediatrických pacientov so sarkómom, ktorí dostávali 100 µg/kg pegfilgrastimu po skončení VAdriaC/IE chemoterapie. Najmladšia veková skupina (0 - 5 rokov) mala vyššiu priemernú expozíciu pegfilgrastimu (AUC) (±SD) (47,9 ±22,5 µg.h/ml) ako staršie deti vo veku 6 - 11 rokov (22,0 ±13,1 µg.h/ml) a 12 - 21 rokov (29,3 ±23,2 µg.h/ml) (pozri časť 5.1). S výnimkou najmladšej vekovej skupiny (0 - 5 rokov) sa zdalo, že priemerná hodnota AUC u pediatrických jedincov je podobná ako u dospelých pacientov s vysoko rizikovým štádiom II - IV karcinómu prsníka, ktorí užívali 100 µg/kg pegfilgrastimu po skončení chemoterapie s doxorubicínom/docetaxelom (pozri časti 4.8 a 5.1).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní odhalili predpokladané farmakologické účinky vrátane zvýšenia počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie v kostnej dreni, extramedulárnej hematopoézy a zväčšenia sleziny.

U mláďat potkanov, ktorým bol v období gravidity subkutánne podaný pegfilgrastim, neboli pozorované nežiaduce účinky, avšak u králikov bola dokázaná embryonálna/fetálna toxicita (strata embrya) spôsobená pegfilgrastimom pri kumulatívnych dávkach približne 4-krát vyšších, ako je odporúčaná dávka u ľudí. Embryonálna/fetálna toxicita (strata embrya) sa nepozorovala, keď boli gravidné králiky vystavené dávke, ktorá je odporúčaná u ľudí. V štúdiách s potkanmi bolo dokázané, že pegfilgrastim môže prenikať placentou. Štúdie u potkanov naznačili, že subkutánne podaný pegfilgrastim neovplyvňuje reprodukčnú výkonnosť, fertilitu, estrálny cyklus, dni medzi párením a pohlavným stykom a vnútromaternicové prežívanie. Význam týchto nálezov pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľadová kyselina octová
sorbitol (E 420)
polysorbát 20
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, najmä nie s roztokmi chloridu sodného.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Ziextenzo možno vystaviť izbovej teplote (neprevyšujúcej 35 °C) na maximálne jedno obdobie do 120 hodín. Ziextenzo ponechaný pri izbovej teplote po dobu dlhšie ako 120 hodín musí byť zlikvidovaný.

Neuchovávať v mrazničke. Náhodné vystavenie lieku teplotám mrazu na jedno obdobie na menej ako 24 hodín nenarušuje stabilitu Ziextenza.

Obal uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I), s gumovým piestovým uzáverom (brómbutylová guma, bez latexu), piestovou tyčinkou, ihlou z nehrdzavejúcej ocele kalibra 29 G a gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér, bez latexu) s automatickým chráničom ihly.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,6 ml injekčného roztoku.

Balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku v blistrovom balení.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím Ziextenza je nutné vizuálne skontrolovať, či roztok neobsahuje viditeľné častice. Podat' sa môžu iba číre a bezfarebné až mierne žltkavé roztoky.

Nadmerné pretrepávanie môže viesť k agregácii pegfilgrastimu, a tak spôsobiť inaktiváciu jeho biologických vlastností.

Pred použitím injekčnej striekačky nechajte naplnenú injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu po dobu 15-30 minút.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1327/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) 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 (BIOLOGICKÝCH LIEČIV)
A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE
ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
SI-1234 Menges
Slovinsko

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
AT-6250 Kundl
Rakúsko

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Sandoz GmbH
Schaftebau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

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 RMP 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

Ziextenzo 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
pegfilgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu v 0,6 ml (10 mg/ml) injekčného roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: ľadová kyselina octová, sorbitol (E 420), polysorbát 20, hydroxid sodný, voda na injekcie. Viac informácií pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka s automatickým chráničom ihly, ktorá obsahuje 0,6 ml injekčného roztoku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Dôležité: pred použitím naplnenej injekčnej striekačky si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podkožné použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zamedzte prudkému trepaniu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Obal uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1327/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ziextenzo

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Ziextenzo 6 mg injekcia
pegfilgrastim

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

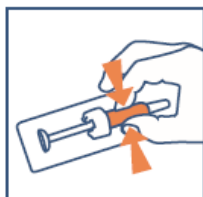
EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

S.C.



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ziextenzo 6 mg injekcia
pegfilgrastim
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ziextenzo 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke pegfilgrastim

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, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- 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 Ziextenzo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ziextenzo
3. Ako používať Ziextenzo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ziextenzo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ziextenzo a na čo sa používa

Ziextenzo obsahuje liečivo pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bielkovina produkovaná biotechnológiou v baktériách nazývaných *E. coli*. Patrí do skupiny bielkovín nazývaných cytokíny a je veľmi podobný prirodzenej bielkovine (faktor stimulujúci kolónie granulocytov), ktorú produkuje vaše telo.

Ziextenzo sa používa na skrátenie doby trvania neutropénie (nízky počet bielych krviniek) a zníženie výskytu febrilnej neutropénie (nízky počet bielych krviniek s horúčkou), ktorá môže byť zapríčinená používaním cytotoxickej chemoterapie (lieky, ktoré ničia rýchlo rastúce bunky). Biele krvinky sú dôležité, pretože pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciou. Tieto bunky sú veľmi citlivé na účinky chemoterapie, ktorá môže zapríčiniť pokles počtu týchto buniek vo vašom tele. Ak počet bielych krviniek poklesne na nízku hladinu, ich nedostatok môže spôsobiť neschopnosť tela bojovať s baktériami a zvýšené riziko výskytu infekcií.

Váš lekár vám dal Ziextenzo s cieľom podporiť vašu kostnú dreň (časť kosti, kde sa tvoria krvinky), aby produkovala viac bielych krviniek, ktoré pomôžu vášmu telu v boji s infekciami.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ziextenzo

Nepoužívajte Ziextenzo

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete používať Ziextenzo, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás vyskytne alergická reakcia vrátane slabosti, poklesu krvného tlaku, ťažkostí s dýchaním, opuchu tváre (anafylaxia), začervenania a rumenca, kožnej vyrážky a svrbiacich oblastí kože.

- ak sa u vás vyskytne kašeľ, horúčka a ťažkosti s dýchaním. To môže byť prejavom syndrómu akútnej respiračnej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS).
- ak máte niektorý z nasledujúcich alebo kombináciu nasledujúcich vedľajších účinkov:
 - opuch alebo zdurení, ktoré môžu byť spojené s menej častým močením, ťažkosti s dýchaním, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy.
 To môžu byť príznaky ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje vytekanie krvi z malých krvných ciev do tela. Pozri časť 4.
- ak sa u vás objaví bolesť v oblasti brušnej dutiny vľavo hore alebo v hornej časti ramena. To môže byť prejavom problémov s vašou slezinou (splenomegália).
- ak ste nedávno mali závažnú infekciu pľúc (pneumónia), tekutinu v pľúcach (pľúcny edém), zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc) alebo abnormálny výsledok röntgenologického vyšetrenia hrudníka (infiltrácia pľúc).
- ak viete o nejakej zmene počtu krviniek (napr. zvýšenie počtu bielych krviniek alebo anémia) alebo znížení počtu krvných doštičiek, ktoré znižuje schopnosť krvi zrážať sa (trombocytopenia). Váš lekár vás možno bude chcieť podrobnejšie sledovať.
- ak trpíte kosáčikovitou anémiou. Váš lekár môže sledovať váš zdravotný stav dôkladnejšie.
- ak ste pacientom s rakovinou prsníka alebo pľúc, Ziextenzo v kombinácii s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou môže zvýšiť riziko predrakovinového krvného ochorenia nazývaného myelodysplastický syndróm (MDS) alebo rakoviny krvi s názvom akútna myeloidná leukémia (AML). Medzi príznaky môže patriť únava, horúčka a náchylnosť na modriny alebo krvácanie.
- ak máte náhle prejavy alergie, ako je vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela, dýchavičnosť, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, môžu to byť prejavy závažnej alergickej reakcie.
- ak máte príznaky zápalu aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), tento príznak bol v zriedkavých prípadoch hlásený u pacientov s rakovinou a u zdravých darcov. Medzi príznaky môžu patriť horúčka, bolesť brucha, nevoľnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať krv a moč, pretože pegfilgrastim vám môže poškodiť maličké filtre v obličkách (glomerulonefritída).

Pri používaní Ziextenza boli hlásené závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm). Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov opísaných v časti 4, prestaňte Ziextenzo používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Poradte sa so svojím lekárom o rizikách vývoja rakoviny krvi. Ak sa u vás vyvinie alebo je pravdepodobné, že sa u vás vyvinie rakovina krvi, nepoužívajte Ziextenzo, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Strata odpovede na pegfilgrastim

Ak u vás nastane strata odpovede alebo zlyhá udržanie odpovede na liečbu pegfilgrastimom, váš lekár bude skúmať príčiny, vrátane toho, či sa vám vytvorili protilátky, ktoré neutralizujú aktivitu pegfilgrastimu.

Iné lieky a Ziextenzo

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

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Pegfilgrastim nebol skúšaný u tehotných žien. Je dôležité oznámiť vášmu lekárovi, ak:

- ste tehotná;

- myslíte si, že môžete byť tehotná; alebo
- plánujete otehotniť.

Ak počas liečby Ziextenzom otehotníte, informujte, svojho lekára.

Pokiaľ vám váš lekár neporadí inak, musíte dojčenie ukončiť, ak používate Ziextenzo.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ziextenzo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Ziextenzo obsahuje sorbitol (E 420) a sodík.

Tento liek obsahuje 30 mg sorbitolu v každej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 50 mg/ml.

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

3. Ako používať Ziextenzo

Ziextenzo sa používa u dospelých vo veku 18 rokov a starších.

Vždy používajte Ziextenzo presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Zvyčajná dávka je 6 mg formou jednej subkutánnej injekcie (injekcia pod kožu) pomocou naplnenej injekčnej striekačky. Dávka sa má podať minimálne 24 hodín po poslednej dávke chemoterapie na konci každého cyklu chemoterapie.

Svojpomocné injekčné podanie Ziextenza

Váš lekár môže rozhodnúť, že bude pre vás výhodnejšie, ak si injekciu Ziextenza budete podávať sami. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako si injekciu sami podáte. Nepokúšajte sa o podanie, ak ste neboli poučený.

Ďalšie pokyny týkajúce sa správneho svojpomocného podania Ziextenza nájdete v časti na konci tejto písomnej informácie.

Ziextenzo prudko nepretrepávajte, môže to ovplyvniť jeho aktivitu.

Ak použijete viac Ziextenza, ako máte

Ak použijete viac Ziextenza, ako máte, kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak si zabudnete podať Ziextenzo

Ak si injekciu podávate sami a dávku Ziextenza ste vynechali, kontaktujte svojho lekára, aby ste zistili, kedy si máte podať ďalšiu dávku.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledujúcich vedľajších účinkov:

- opuchy alebo zdureniny, ktoré môžu byť spojené s menej častým močením, ťažkosti s dýchaním, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú rýchlo.

Môžu to byť príznaky menej často sa vyskytujúceho (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje vytekanie krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje okamžitú lekársku starostlivosť.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť v kostiach. Váš lekár vám odporučí, čo môžete na zmiernenie bolesti užívať.
- nevoľnosť a bolesť hlavy.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť v mieste vpichu.
- celková bolesť a bolesti kĺbov a svalov.
- vo vašej krvi sa môžu objaviť niektoré zmeny, ktoré sa zistia pri rutinnom vyšetrení krvi. Na krátky čas môže dôjsť k zvýšeniu počtu bielych krviniek. Môže sa vám znížiť počet krvných doštičiek, čo môže viesť k tvorbe podliatin.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- reakcie alergického typu, vrátane začervenania a rumenca, kožnej vyrážky a vyvýšených oblastí na koži, ktoré svrbia.
- závažné alergické reakcie, vrátane anafylaxie (slabosť, pokles krvného tlaku, sťažené dýchanie, opuch tváre).
- zväčšenie sleziny.
- ruptúra (prasknutie) sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny mali smrteľný koniec. Je dôležité, aby ste okamžite vyhľadali svojho lekára, ak sa u vás objavia bolesti v ľavej hornej časti brucha alebo v ľavom ramene, pretože môžu súvisieť s problémami vašej sleziny.
- ťažkosti s dýchaním. Ak máte kašeľ, horúčku a ťažkosti s dýchaním, informujte o tom svojho lekára.
- pozoroval sa Sweetov syndróm (modrasté, bolestivé kožné vyvýšeniny na končatinách a niekedy aj na tvári a krku sprevádzané horúčkou), hoci aj iné faktory môžu mať význam pri jeho vzniku.
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev kože).
- poškodenie maličkých filtrov vo vašich obličkách (glomerulonefritída).
- začervenanie v mieste vpichu.
- vykašliavanie krvi (hemoptýza).
- ochorenia krvi (myelodysplastický syndróm [MDS] alebo akútne myeloidná leukémia [AML]).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), pozri časť 2.
- krvácanie z pľúc (pľúcne krvácanie)
- Stevensov-Johnsonov syndróm, ktorý sa môže prejavovať ako červenkasté terčovité alebo kruhové flaky často s pľuzgiermi uprostred na trupe, odlupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, na genitáliách a očiach a môže mu predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Ak na sebe spozorujete tieto príznaky, prestaňte Ziextenzo používať a okamžite kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc. Pozri tiež časť 2.

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 Ziextenzo

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Ziextenzo môžete vybrať z chladničky a uchovávať pri izbovej teplote (nie vyššej ako 35 °C) po dobu maximálne 120 hodín. Keď injekčná striekačka vybratá z chladničky dosiahla izbovú teplotu (nie vyššiu ako 35 °C), musí byť použitá do 120 hodín alebo zlikvidovaná.

Neuchovávať v mrazničke. Ziextenzo môže byť použitý, ak bol jedenkrát neúmyselne zamrazený na menej ako 24 hodín.

Obal uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo sú v ňom prítomné 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 Ziextenzo obsahuje

- Liečivo je pegfilgrastim. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu v 0,6 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú ľadová kyselina octová, sorbitol (E 420), polysorbát 20, hydroxid sodný a voda na injekcie. Pozri časť 2 „Ziextenzo obsahuje sorbitol (E 420) a sodík“.

Ako vyzerá Ziextenzo a obsah balenia

Ziextenzo je číry, bezfarebný až mierne žltkastý injekčný roztok (injekcia) naplnený v injekčnej striekačke (6 mg/0,6 ml).

Každé balenie obsahuje 1 sklenenú naplnenú injekčnú striekačku s gumovým piestovým uzáverom (brómbutylová guma, bez latexu), piestovou tyčinkou, nasadenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele kalibra 29 G a s krytom ihly (termoplastický elastomér, bez latexu). Injekčné striekačky sa dodávajú s automatickým chráničom ihly.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel.: +421 2 48 20 0600

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

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

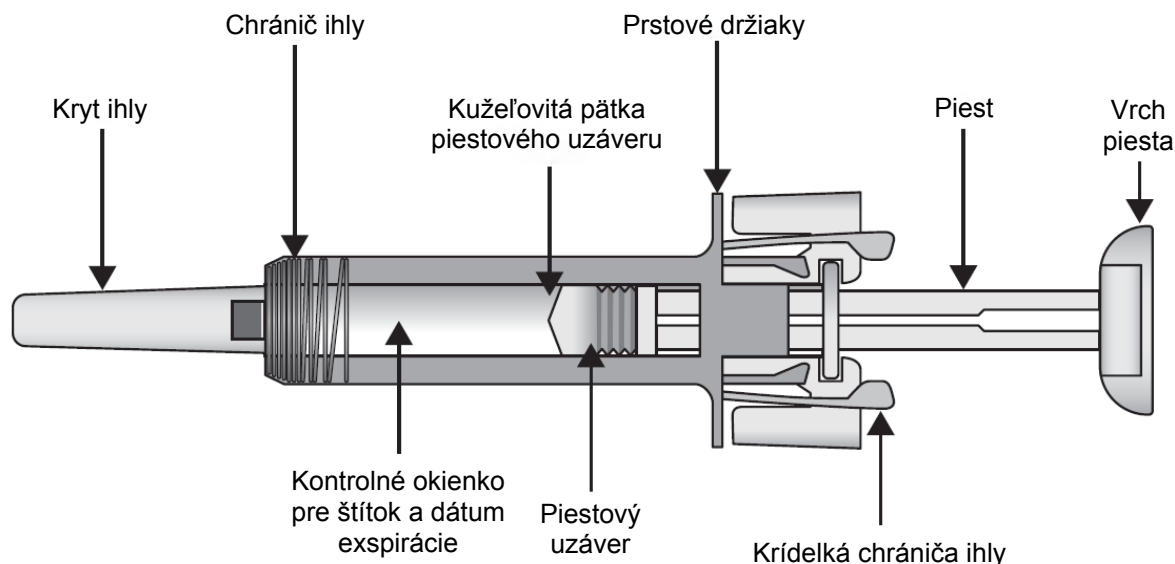
Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Pokyny na používanie naplnenej injekčnej striekačky Ziextenzo s chráničom ihly

Aby ste mohli zabrániť možným infekciám a zabezpečili ste správne používanie lieku, je dôležité, aby ste dodržiavali tieto pokyny.

Pred podaním injekcie si prečítajte CELÉ znenie týchto pokynov. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si liek sami, kým nebudete poučený vaším lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom. Škatuľa obsahuje naplnenú injekčnú striekačku jednotlivo uzavretú v plastovom blistri.

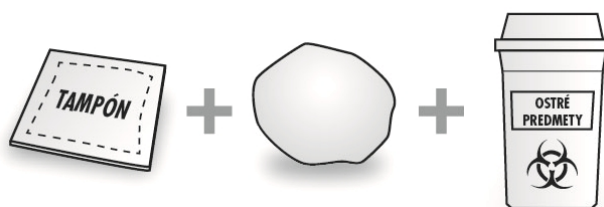
Vaša naplnená injekčná striekačka Ziextenzo s chráničom ihly



Po injekčnom podaní lieku sa aktivuje chránič ihly, aby zakryl ihlu. Chránič ihly je určený na ochranu zdravotníckych pracovníkov, opatrovateľov a pacientov pred neúmyselným poranením zapríčineným pichnutím ihlou po podaní injekcie.

Čo ešte potrebujete na podanie injekcie:

- Alkoholový tampón.
- Vatový tampón alebo gázu.
- Nádobu na ostré predmety.



Dôležité bezpečnostné informácie

Upozornenie: Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

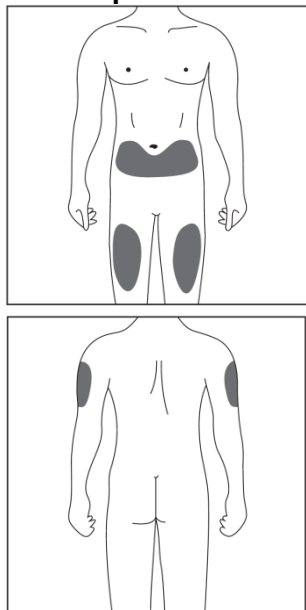
1. Neotvárajte škatuľu, pokiaľ nie ste pripravený na použitie naplnenej injekčnej striekačky.
2. Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak je uzavretie blistra porušené, pretože jej použitie už pre vás nemusí byť bezpečné.
3. Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak sa v blistri nachádza tekutina. Nepoužívajte naplnenú striekačku, ak kryt ihly chýba alebo nie je bezpečne pripevnený. Vo všetkých uvedených prípadoch treba vrátiť celé balenie lieku do lekárne.
4. Nikdy nenechávajte naplnenú injekčnú striekačku bez dozoru na mieste, kde by s ňou mohli manipulovať iné osoby.
5. Naplnenú injekčnú striekačku netraste.
6. Pred použitím dávajte pozor, aby ste sa nedotkli krídeliek chrániča ihly. Pri kontakte s nimi sa môže príliš skoro aktivovať chránič ihly.
7. Kryt ihly zložte až tesne pred podaním injekcie.
8. Naplnenú injekčnú striekačku nie je možné opäť použiť. Použitú injekčnú striekačku vyhodte hneď po použití do nádoby na ostré predmety.

9. Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch alebo spadla po odstránení krytu ihly.

Uchovávanie naplnenej injekčnej striekačky Ziextenzo

1. Blistrové balenie naplnenej injekčnej striekačky uchovávať v jeho škatuli na ochranu pred svetlom.
2. Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. **Neuchovávať v mrazničke.**
3. Pred použitím vyberte naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a nechajte Ziextenzo približne 15 – 30 minút postáť, aby mohol dosiahnuť izbovú teplotu (maximálne 35 °C).
4. **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo štítku injekčnej striekačky. Po uplynutí dátumu expirácie vráťte celé balenie do lekárne.

Miesto vpichu



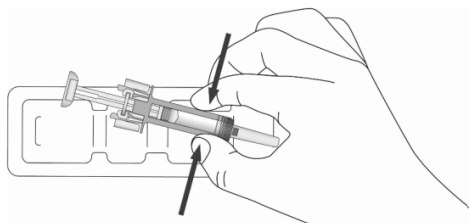
Miesto vpichu je miesto na tele, kde sa chystáte použiť naplnenú injekčnú striekačku.

- Odporúčaným miestom je predná strana stehien. Môžete tiež použiť spodnú časť brucha, **okrem** oblasti 5 centimetrov okolo pupka.
- Pri každom podaní injekcie si vyberte iné miesto.
- Neaplikujte do oblastí, kde je koža citlivá, narazená, červená, šupinatá alebo stvrdnutá. Vyhýbajte sa oblastiam s jazvami alebo striami.

Ak vám injekciu podáva opatrovateľ, môže sa použiť aj vonkajšia strana ramien.

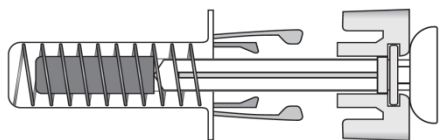
Príprava naplnenej injekčnej striekačky Ziextenzo na použitie

1. Vyberte škatuľu obsahujúcu blistrové balenie naplnenej injekčnej striekačky z chladničky a nechajte ju **neotvorenú** postáť približne 15 – 30 minút, aby dosiahla izbovú teplotu.
2. Ak ste pripravený použiť naplnenú injekčnú striekačku, otvorte blister a dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.
3. Očistite miesto vpichu alkoholovým tampónom.
4. Vyberte naplnenú injekčnú striekačku z blistra uchopením v strede, ako je zobrazené nižšie. Nechytajte za piest. Nechytajte za kryt ihly.



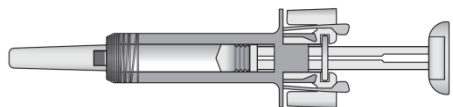
5. Uistite sa, že priehľadný plastový chránič ihly sa nachádza nad valcom sklenenej striekačky. Ak priehľadný chránič ihly zakrýva kryt ihly (ako je zobrazené nižšie), chránič ihly injekčnej striekačky bol aktivovaný. **NEPOUŽÍVAJTE** túto striekačku a vezmite si novú injekčnú striekačku. Na obrázku nižšie je zobrazená injekčná striekačka pripravená na použitie.

Pomôcka AKTIVOVANÁ – NEPOUŽÍVAŤ



V tomto rozložení je chránič ihly **AKTIVOVANÝ** – **NEPOUŽÍVAJTE** naplnenú injekčnú striekačku

Pomôcka PRIPRAVENÁ NA POUŽITIE

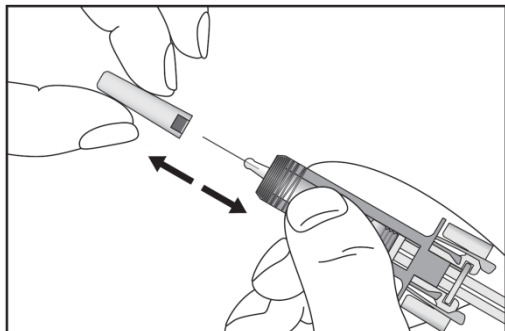


V tomto rozložení chránič ihly **NIE JE** **AKTIVOVANÝ** a naplnená injekčná striekačka je pripravená na použitie

6. Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku. Tekutina má byť číra. Môže mať odlišné odtiene od bezfarebnej až po mierne žltkastú farbu. V tekutine môžete vidieť malé vzduchové bublinky. Ide o normálny jav. **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak spozorujete akékoľvek iné častice a/alebo zmenu farby.
7. **Nepoužívajte**, ak je injekčná striekačka poškodená alebo aktivovaná. Naplnenú injekčnú striekačku Ziextenzo a príslušný obal vráťte do lekárne.

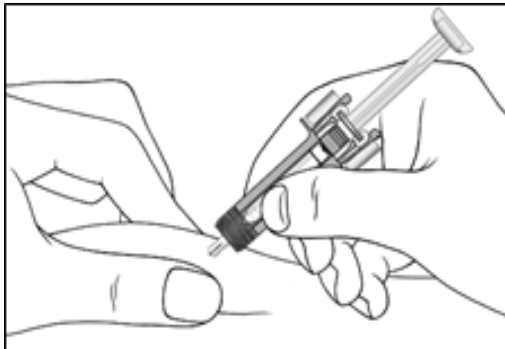
Ako používať naplnenú injekčnú striekačku Ziextenzo

1.



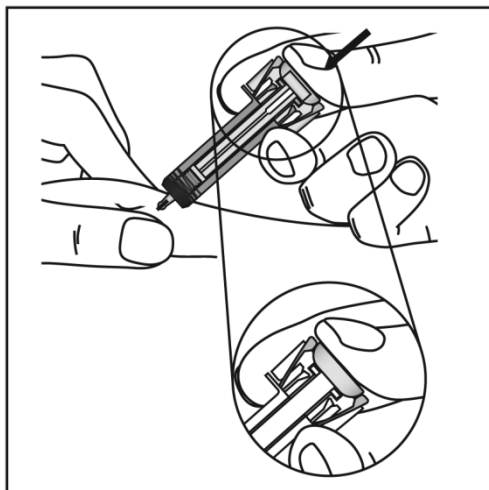
Opatrne zložte kryt ihly. Zlikvidujte kryt ihly. Na konci ihly môžete vidieť kvapku tekutiny. Ide o normálny jav.

2.



Jemne uchopte kožu na mieste vpichu a zaved'te ihlu, ako je znázornené na obrázku. Zatlačte dnu celú ihlu, aby ste zabezpečili, že sa bude môcť podať celá dávka lieku.

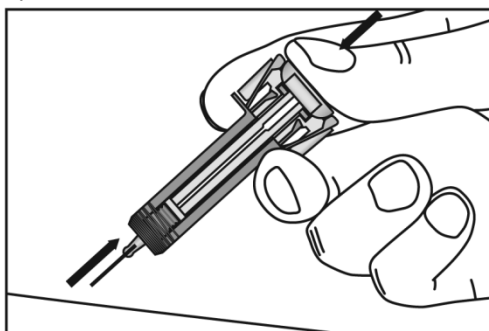
3.



Držte naplnenú striekačku tak, ako je znázornené na obrázku, a **pomaly** stláčajte piest **tak ďaleko, ako sa dá**, kým sa nebude vrch piesta nachádzať úplne medzi krídelkami chrániča ihly.

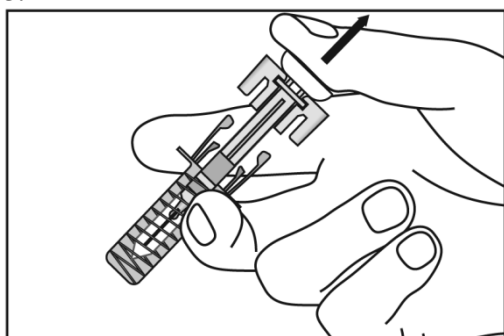
Držte piest stlačený úplne nadol, pričom na 5 sekúnd nechajte injekčnú striekačku na mieste.

4.



Držte piest úplne stlačený a pritom opatrne vytiahnite ihlu z miesta vpichu a von z vašej kože.

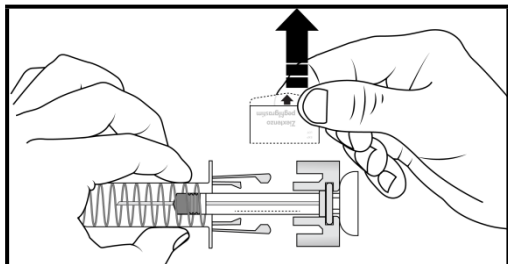
5.



Pomaly uvoľníte piest, čím umožníte, aby chránič ihly injekčnej striekačky automaticky zakryl nechránenú ihlu.

Na mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi. Na miesto vpichu si môžete pritlačiť vatový tampón alebo kúsok gázy a podržať ho tam na 10 sekúnd. Miesto vpichu nemasírujte. V prípade potreby môžete miesto vpichu prekryť náplastou.

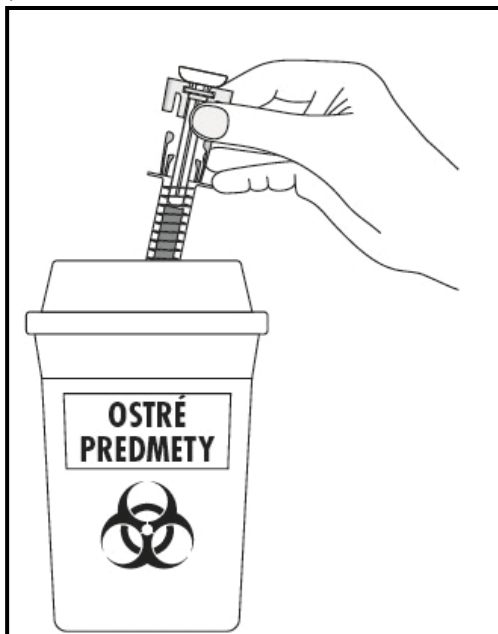
6



Len pre zdravotníckych pracovníkov

Obchodný názov podávaného lieku sa má zreteľne zaznamenať v dokumentácii pacienta. Odstráňte a uchovajte štítok naplnenej injekčnej striekačky.

Otáčajte piestom tak, aby ste štítok dostali do polohy, v ktorej môžete odstrániť štítok injekčnej striekačky.

**Pokyny na likvidáciu**

Použitú injekčnú striekačku vyhodíte do nádoby na ostré predmety (uzatvárateľná nádoba odolná proti prepichnutiu).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. O likvidácii nepoužitých liekov sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.