

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nivestim 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok  
Nivestim 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok  
Nivestim 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Nivestim 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok

Jeden ml injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje filgrastimum\* 60 miliónů jednotek [MU] (600 mikrogramů).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 12 miliónů jednotek (MU) (120 mikrogramů) v 0,2 ml (0,6 mg/ml).

### Nivestim 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok

Jeden ml injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje filgrastimum\* 60 miliónů jednotek [MU] (600 mikrogramů).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 30 miliónů jednotek (MU) (300 mikrogramů) v 0,5 ml (0,6 mg/ml).

### Nivestim 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok

Jeden ml injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje filgrastimum\* 96 miliónů jednotek [MU] (960 mikrogramů).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 48 miliónů jednotek (MU) (480 mikrogramů) v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

\*rekombinantní methionylovaný humánní faktor stimulující kolonie granulocytů  $\square$ G-CSF $\square$  produkovaný *Escherichia Coli* (BL21) rekombinantní DNA technologií.

### Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze).

Čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Filgrastim je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro malignitu (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně, u kterých se předpokládá zvýšené riziko prodloužené těžké neutropenie.

Bezpečnost a účinnost filgrastimu je u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií podobná.

Filgrastim je indikován k mobilizaci progenitorových buněk z periferní krve (PBPC).

U pacientů (dětí i dospělých) s těžkou vrozenou, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií s absolutním počtem neutrofilů (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  a závažnými nebo opakovanými infekcemi v anamnéze je indikováno dlouhodobé podávání filgrastimu k navýšení počtu neutrofilů a snížení výskytu a zkrácení doby trvání příhod souvisejících s infekcí.

Filgrastim je indikován k léčbě přetrvávající neutropenie (ANC nižší nebo roven hodnotě  $1,0 \times 10^9/l$ ) u pacientů s pokročilou HIV infekcí ke snížení rizika bakteriálních infekcí v případech, kdy jiné možnosti léčby neutropenie nejsou vhodné.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba filgrastimem by se měla provádět pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou G-CSF, a s hematologickým centrem, a které má nezbytné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferézy je nutné provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má adekvátní zkušenosti v této oblasti a umožňuje řádné sledování krvetvorných progenitorových buněk.

### Zavedená cytotoxická chemoterapie

#### *Dávkování*

Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 mikrogramů)/kg/den. První dávka filgrastimu se smí podat nejdříve 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. V randomizovaných klinických hodnoceních byla použita subkutánní aplikace dávky 230 mikrogramů/m<sup>2</sup>/den (4,0 až 8,4 mikrogramů/kg/den).

Denní dávkování filgrastimu by mělo pokračovat do překročení předpokládaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů a do návratu počtu neutrofilů do normálního rozmezí. Po zavedené chemoterapii k léčbě solidních tumorů, lymfomů a lymfoidní leukémie je předpokládána doba trvání léčby, potřebná ke splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukční a konsolidační léčbě akutní myeloidní leukémie může být doba trvání léčby výrazně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, výši dávky a harmonogramu použité cytotoxické chemoterapie.

U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií je 1 až 2 dny po zahájení léčby filgrastimem obvykle pozorován přechodný nárůst počtu neutrofilů. Pro trvalou léčebnou odpověď se však léčba filgrastimem nemá ukončovat před překročením předpokládaného nejhlubšího poklesu a návratem počtu neutrofilů do normálního rozmezí. Předčasné ukončení léčby filgrastimem, před dobou předpokládaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů, se nedoporučuje.

#### *Způsob podání*

Filgrastim lze podávat denně subkutánní injekcí nebo naředěný v infuzním roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) ve formě denní 30minutové intravenózní infuze (návod k naředění je uveden v bodě 6.6). Ve většině případů se upřednostňuje subkutánní cesta podání. Studie jednorázového podání naznačuje, že intravenózní podání může zkrátit dobu trvání účinku. Klinický význam tohoto zjištění pro opakované podávání není znám. Volba cesty podání by měla záviset na individuálních klinických okolnostech.

### U pacientů léčených myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

#### *Dávkování*

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 1,0 MU (10 mikrogramů)/kg/den . První dávka filgrastimu se smí podat nejdříve 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a ne dříve než 24 hodin od infuze kostní dřeně.

Jakmile byl překročen nejhlubší pokles počtu neutrofilů, je třeba denní dávku filgrastimu natitrovat podle odpovědi neutrofilů, a to následovně:

Počet neutrofilů	Úprava dávky filgrastimu
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l po 3 po sobě jdoucí dny	Snížit na 0,5 MU (5 mikrogramů)/kg/den
Poté, pokud ANC zůstane > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l po další 3 po sobě jdoucí dny	Ukončit léčbu filgrastimem
Pokud ANC v průběhu léčby klesne na < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, je nutné dávku filgrastimu opětovně navýšit podle výše uvedených kroků	

ANC = absolutní počet neutrofilů

#### *Způsob podání*

Filgrastim lze podávat ve formě 30minutové nebo 24hodinové intravenózní infuze nebo jako kontinuální 24hodinovou subkutánní infuzi. Filgrastim je nutné naředit ve 20 ml infuzního roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (viz bod 6.6).

#### K mobilizaci PBPC u pacientů podstupujících myelosupresivní nebo myeloablativní léčbu následovanou autologní transplantací PBPC

##### *Dávkování*

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC, pokud se používá samostatně, činí 1,0 MU (10 mikrogramů)/kg/den po dobu 5 až 7 po sobě jdoucích dní. Časový rozvrh leukaferézy: často je dostačující jedna nebo dvě leukaferézy 5. a 6. den. Za jiných okolností mohou být nutné i další leukaferézy. Dávkování filgrastimu je nutné provádět do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU (5 mikrogramů)/kg/den od prvního dne po dokončení chemoterapie do překročení předpokládaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů a do návratu počtu neutrofilů do normálního rozmezí. Leukaferézu je nutné provádět v období, kdy ANC vzroste z hodnoty < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l na hodnotu > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. U pacientů, kteří nepodstoupili extenzivní chemoterapii, je často jedna leukaferéza dostačující. Za jiných okolností se doporučují další leukaferézy.

##### *Způsob podání*

Filgrastim k mobilizaci PBPC, pokud se používá samostatně:

Filgrastim lze podávat ve formě 24hodinové subkutánní kontinuální infuze nebo subkutánní injekce. Na infuze je nutné filgrastim naředit ve 20 ml infuzního roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (viz bod 6.6).

Filgrastim k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii:

Filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

#### K mobilizaci PBPC u zdravých dárců před alogenní transplantací PBPC

##### *Dávkování*

K mobilizaci PBPC u zdravých dárců je nutné filgrastim podávat v dávce 1,0 MU (10 mikrogramů)/kg/den po dobu 4 až 5 po sobě jdoucích dní. Leukaferézu je třeba zahájit 5. den a má pokračovat do 6. dne, pokud je to nutné k odběru 4 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> buněk/kg tělesné hmotnosti příjemce.

##### *Způsob podání*

Filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

## U pacientů s těžkou chronickou neutropenií (SCN)

### *Dávkování*

*Vrozená neutropenie:* doporučená počáteční dávka je 1,2 MU (12 mikrogramů)/kg/den v jedné dávce nebo v rozdělených dávkách.

*Idiopatická nebo cyklická neutropenie:* doporučená počáteční dávka je 0,5 MU (5 mikrogramů)/kg/den v jedné dávce nebo v rozdělených dávkách.

*Úprava dávky:* Filgrastim se má podávat denně subkutánní injekcí, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty  $1,5 \times 10^9/l$  a dokud nad touto hladinou nemůže být udržen. Po dosažení odpovědi je nutné stanovit minimální účinnou dávku k udržení této hladiny. K udržení adekvátního počtu neutrofilů je nutné dlouhodobé každodenní podávání. Po jednom až dvou týdnech léčby je možné úvodní dávku zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na odpovědi pacienta. Následně lze dávku individuálně upravit každé 1 až 2 týdny, aby se průměrný počet neutrofilů udržel v rozmezí od  $1,5 \times 10^9/l$  do  $10 \times 10^9/l$ . U pacientů vykazujících závažné infekce je možné zvážit rychlejší harmonogram navyšování dávek. V klinických hodnoceních dosáhlo 97 % pacientů, kteří vykazali odpověď na léčbu, kompletní odpovědi při dávkách  $\geq 24$  mikrogramů/kg/den. Dlouhodobá bezpečnost podávání filgrastimu v dávkách nad 24 mikrogramů/kg/den u pacientů se SCN nebyla stanovena.

### *Způsob podání*

Vrozená, idiopatická nebo cyklická neutropenie: Filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

## U pacientů s HIV infekcí

### *Dávkování*

#### *Reverze neutropenie:*

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 mikrogram)/kg/den s titrací do maximální dávky 0,4 MU (4 mikrogramy)/kg/den, dokud není dosažen normální počet neutrofilů a dokud jej není možné udržet ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). V klinických studiích bylo u těchto dávek dosaženo odpovědi u  $> 90$  % pacientů a střední doba dosažení reverze neutropenie činila 2 dny.

U malého počtu pacientů ( $< 10$  %) byly k dosažení reverze neutropenie nutné dávky až do 1,0 MU (10 mikrogramů)/kg/den.

Pro udržení normálního počtu neutrofilů:

Po dosažení reverze neutropenie je nutné stanovit minimální účinnou dávku k udržení normálního počtu neutrofilů. Doporučuje se úprava úvodní dávky na střídavé podávání dávky 30 MU (300 mikrogramů)/den. V závislosti na ANC pacienta může být nutná další úprava dávky k udržení počtu neutrofilů na hodnotě  $> 2,0 \times 10^9/l$ . V klinických studiích bylo k udržení hodnoty  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  nutné dávkování 30 MU (300 mikrogramů)/den 1-7 dní v týdnu, přičemž medián frekvence dávkování činil 3 dny v týdnu. K udržení hodnoty  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  může být nutné dlouhodobé podávání.

### *Způsob podání*

Reverze neutropenie nebo udržení normálního počtu neutrofilů: Filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

### *Starší pacienti*

Klinická hodnocení s filgrastimem zahrnovala malý počet starších pacientů, ale speciální studie nebyly u této populace pacientů provedeny. Specifická doporučení dávkování pro tuto skupinu tedy nejsou možná.

### *Porucha funkce ledvin nebo jater*

Studie filgrastimu u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater ukázaly, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil jako u zdravých jedinců. Úprava dávky za těchto okolností není nutná.

### *Použití u pediatrických pacientů se SCN a nádorovým onemocněním*

V klinickém hodnocení SCN bylo 65 % pacientů mladších 18 let. Účinnost léčby pro tuto skupinu, která zahrnovala většinu pacientů s vrozenou neutropenií, byla zřejmá. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v bezpečnostních profilech pediatrických pacientů léčených pro SCN.

Údaje z klinických studií u pediatrických pacientů naznačují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu je u dospělých i dětí podstupujících cytotoxickou chemoterapii podobná.

Doporučená dávkování u pediatrických pacientů jsou stejná jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Filgrastim se nesmí použít k navýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad stanovené režimy dávkování.

Filgrastim se nesmí podávat pacientům s těžkou vrozenou neutropenií, u nichž se rozvinula leukémie nebo mají známky vývoje leukémie.

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena hypersenzitivita zahrnující anafylaktickou reakci vyskytující se v úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou léčbu filgrastimem trvale ukončete. Nepodávejte filgrastim pacientům s hypersenzitivitou na filgrastim nebo na pegfilgrastim v anamnéze.

Může dojít k imunogenicitě jako u všech bílkovinných léčivých přípravků. Rychlost tvorby protilátek proti filgrastimu je obecně nízká. Vazebné protilátky se objevují stejně jako u všech biologických přípravků, momentálně však nevykazují neutralizační aktivitu.

### Růst maligních buněk

Faktor stimulující kolonie granulocytů může v podmínkách *in vitro* podporovat růst myeloidních buněk a podobný efekt lze *in vitro* pozorovat i u některých nemyeloidních buněk.

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myeloidní leukémií nebyla stanovena.

Filgrastim není pro použití v těchto případech indikován. Zvláštní opatření je zapotřebí k rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

Vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se sekundární AML je nutné filgrastim podávat s opatrností.

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s *de novo* AML ve věku < 55 let s dobrými cytogenetickými parametry [t(8;21), t(15;17) a inv(16)] nebyla stanovena.

### *Další zvláštní opatření*

U pacientů s osteoporotickým onemocněním kostí, kteří jsou kontinuálně léčeni filgrastimem po dobu více než 6 měsíců, může být indikováno sledování kostní denzity.

Po podávání G-CSF byly zaznamenány plicní nežádoucí účinky, především pak intersticiální plicní onemocnění. Zvýšenému riziku mohou být vystaveni pacienti s plicními infiltráty nebo pneumonií v nedávné anamnéze. Rozvoj plicních příznaků, jako je kašel, horečka a dušnost, ve spojení s radiologicky zjištěnými příznaky plicních infiltrátů a zhoršením plicní funkce může být předběžným příznakem syndromu akutní dechové tísně (ARDS). V takovém případě je nutné podávání filgrastimu přerušit a podat vhodnou léčbu.

Po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů byl hlášen syndrom zvýšené propustnosti kapilár (capillary leak syndrome), který se vyznačuje hypotenzí, hypoalbuminemií, otokem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se rozvine syndrom zvýšené propustnosti kapilár, by měli být pečlivě sledováni a léčeni standardní symptomatickou léčbou, která může zahrnovat nutnost intenzivní péče (viz bod 4.8).

U pacientů léčených filgrastimem a pegfilgrastimem byla hlášena glomerulonefritida. Obecně tyto případy glomerulonefritidy odezněly po snížení dávky nebo ukončení podávání filgrastimu nebo pegfilgrastimu. Doporučuje se sledovat rozborů moči.

#### Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

Méně často byly po podání filgrastimu hlášeny případy splenomegalie a ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální. Pacienti, léčené filgrastimem, kteří si stěžují na bolest v levé horní části břicha a/nebo bolest v horní části ramene, je třeba sledovat pro zvětšení sleziny nebo ruptury sleziny.

#### *Leukocytóza*

Počty bílých krvinek  $100 \times 10^9/l$  nebo vyšší byly pozorovány u méně než 5 % pacientů, kterým byl podáván filgrastim v dávkách přesahujících 0,3 MU/kg/den (3 mikrogramy/kg/den). Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo spojit s tímto stupněm leukocytózy. Nicméně vzhledem k potenciálním rizikům souvisejícím se závažnou leukocytózou je nutné v pravidelných intervalech během léčby filgrastimem počet bílých krvinek sledovat. Pokud počet leukocytů po předpokládaném nejhlubším poklesu přesáhne hodnotu  $50 \times 10^9/l$ , je nutné léčbu filgrastimem ihned přerušit. Ovšem během podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC je nutné léčbu filgrastimem přerušit, případně snížit jeho dávkování, pokud počty leukocytů narostou na hodnotu  $> 70 \times 10^9/l$ .

#### *Riziko spojené se zvýšenými dávkami chemoterapie*

Zvláštní opatření je zapotřebí při léčbě pacientů vysokými dávkami chemoterapeutik, neboť nebylo prokázáno zlepšení výsledků léčby nádoru a intenzivnější dávky chemoterapeutik mohou vést ke zvýšení toxicit, včetně srdečních, plicních, neurologických a dermatologických účinků (viz informace týkající se předepisování konkrétních použitých chemoterapeutik).

Léčba samotným filgrastimem nevyklučuje rozvoj trombocytopenie a anémie v důsledku myelosupresivní chemoterapie. Při potenciální léčbě chemoterapií s vyššími dávkami (např. plnými dávkami podle předepsaného harmonogramu) může být pacient vystaven většímu riziku trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelné sledování počtu trombocytů a hematokritu. Zvláštní opatření je nutná při podávání jednoho chemoterapeutika nebo kombinace chemoterapeutik, u kterých je známo, že způsobují závažnou trombocytopenii.

Ukázalo se, že použití filgrastimem mobilizovaných progenitorových buněk z periferní krve snižuje závažnost a dobu trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

#### *Další zvláštní opatření*

Účinky filgrastimu u pacientů s výrazně sníženým počtem myeloidních progenitorů nebyly studovány. Filgrastim působí primárně na prekurzory neutrofilů s cílem zvýšit počty neutrofilů. Proto může být u pacientů se sníženým počtem prekurzorů odpověď neutrofilů oslabena (například u pacientů

lčených extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u pacientů s nádorovou infiltrací kostní dřeně).

Cévní poruchy, včetně venookluzivní choroby a poruch bilance tekutin, byly příležitostně hlášeny u pacientů podstupujících chemoterapii ve vysokých dávkách následovanou transplantací.

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly zaznamenány případy reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a úmrtí (viz body 4.8 a 5.1).

Zvýšená hematopoetická aktivita kostní dřeně v reakci na léčbu růstovým faktorem byla spojena s přechodnými abnormálními kostními skeny. Tuto skutečnost je třeba zohlednit při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

### Zvláštní opatření u pacientů podstupujících mobilizaci PBPC

#### *Mobilizace*

Nejsou k dispozici žádná prospektivně randomizovaná srovnání dvou doporučených metod mobilizace (samotným filgrastimem nebo v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) u stejné populace pacientů. Stupeň variability mezi jednotlivými pacienty a mezi laboratorními analýzami buněk CD34<sup>+</sup> znamená, že přímé srovnání mezi různými studiemi je složité. Je tedy obtížné doporučit optimální metodu. Při volbě metody mobilizace je nutné vzít v úvahu celkové cíle léčby pro konkrétního pacienta.

#### *Předchozí expozice cytotoxickým látkám*

U pacientů, kteří nejprve podstoupili velmi extenzivní myelosupresivní léčbu, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buněk/kg) ani k urychlení obnovy trombocytů na stejnou úroveň.

Některé cytotoxické látky vykazují toxicitu především vůči krvetvorným progenitorovým buňkám a mohou negativně ovlivnit jejich mobilizaci. Pokud se látky jako melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina podávají dlouhodobě před mobilizací progenitorových buněk, mohou snížit výtěžek mobilizace. Nicméně ukázalo se, že podávání melfalanu, karboplatiny nebo BCNU společně s filgrastimem působí na mobilizaci progenitorových buněk pozitivně. Pokud se předpokládá transplantace PBPC, doporučuje se naplánovat proceduru mobilizace kmenových buněk do počáteční fáze léčby pacienta. Zvláštní pozornost je nutné věnovat počtu progenitorových buněk mobilizovaných u takových pacientů před podáním vysokých dávek chemoterapeutik. Pokud jsou výtěžky měřené podle výše uvedených kritérií neadekvátní, je třeba zvážit alternativní formy léčby nevyžadující podporu progenitorových buněk.

#### *Hodnocení výtěžků progenitorových buněk*

Při hodnocení počtu progenitorových buněk získaných u pacientů léčených filgrastimem je nutné věnovat zvláštní pozornost metodě jejich kvantifikace. Výsledky analýzy počtu buněk CD34<sup>+</sup> průtokovou cytometrií se liší v závislosti na přesnosti použité metodiky a doporučení týkající se počtů založených na studiích v jiných laboratořích je tedy nutné interpretovat s opatrností.

Statistická analýza vztahu mezi počtem reinfundovaných buněk CD34<sup>+</sup> a rychlostí obnovy trombocytů po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálního výtěžku  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buněk/kg je založeno na zveřejněných zkušenostech s odpovídající hematologickou obnovou. Zdá se, že výtěžky přesahující tento minimální výtěžek korelují s rychlejší obnovou a výtěžky pod touto hranicí korelují s pomalejší obnovou.

### Zvláštní opatření u zdravých dárců podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace PBPC neposkytuje zdravým dárcům přímý klinický přínos a mělo by se o ní uvažovat pouze pro případy alogenní transplantace kmenových buněk.



O mobilizaci PBPC by se mělo uvažovat pouze u dárců, kteří splňují obvyklá klinická a laboratorní kritéria způsobilosti k dárcovství kmenových buněk, přičemž zvláštní pozornost je třeba věnovat hematologickým hodnotám a infekčním onemocněním.

Bezpečnost a účinnost filgrastimu nebyla hodnocena u zdravých dárců ve věku < 16 let nebo > 60 let.

Velmi často byla u pacientů dostávajících filgrastim hlášena trombocytopenie. Je proto nutné důkladně sledovat počty trombocytů.

U 35 % hodnocených subjektů byla po podání filgrastimu a leukaferéze pozorována přechodná trombocytopenie (počet trombocytů <  $100 \times 10^9/l$ ). U těchto subjektů byl ve dvou případech hlášen počet trombocytů <  $50 \times 10^9/l$ , který byl připisován leukaferéze.

Pokud je nutná více než jedna leukaferéza, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům s počtem trombocytů <  $100 \times 10^9/l$  před leukaferézou. Obecně platí, že by se neměla leukaferéza provádět, pokud je počet trombocytů <  $75 \times 10^9/l$ .

Leukaferéza se nesmí provádět u dárců, kteří užívají antikoagulantia nebo mají poruchy hemostázy.

Pokud počet leukocytů překročí hodnotu  $70 \times 10^9/l$ , je nutné podávání filgrastimu přerušit nebo snížit jeho dávku.

Dárce, kterým byl G-CSF podáván za účelem mobilizace PBPC, je nutné sledovat, dokud se jejich hematologické hodnoty nevrátí do normálu.

U zdravých dárců po používání G-CSF byly pozorovány přechodné cytogenetické abnormality. Význam těchto změn není znám. Riziko vzniku maligního myeloidního klonu však nelze vyloučit. Doporučuje se tedy, aby centra provádějící aferézu systematicky zaznamenávala a sledovala dárce kmenových buněk po dobu nejméně 10 let, aby se zajistilo sledování dlouhodobé bezpečnosti.

U zdravých dárců (a pacientů) byly po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) zaznamenány časté, ale většinou asymptomatické případy splenomegalie a méně časté případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální. Proto je nutné velikost sleziny důkladně sledovat (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Možnou diagnózu ruptury sleziny je třeba brát v úvahu u dárců a/nebo pacientů, kteří si stěžují na bolest v levém nadbříšku nebo ve špičce ramene.

U zdravých dárců byla často hlášena dušnost a méně často jiné plicní nežádoucí účinky (hemoptýza, plicní krvácení, plicní infiltráty a hypoxie). V případě podezření na plicní nežádoucí účinky nebo jejich potvrzení je nutné zvážit přerušení léčby filgrastimem a poskytnout adekvátní lékařskou péči.

#### *Zvláštní opatření u příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem*

Z aktuálně dostupných údajů vyplývá, že imunologické interakce mezi alogenním štěpem PBPC a příjemcem mohou souviset se zvýšeným rizikem akutní a chronické GvHD v porovnání s transplantací kostní dřeně.

#### Zvláštní opatření u pacientů se SCN

##### *Hodnoty krevního obrazu*

U pacientů dostávajících filgrastim byla často hlášena trombocytopenie. Je nutné důkladně sledovat počty trombocytů, především během prvních několika týdnů léčby filgrastimem. V úvahu je třeba brát možnost dočasného přerušení podávání filgrastimu nebo snížení jeho dávky u pacientů, u nichž dojde k rozvoji trombocytopenie, tj. počet trombocytů je trvale <  $100\,000/mm^3$ .

Dochází i k dalším změnám v počtu krvinek, včetně anémie a přechodných nárůstů počtu myeloidních progenitorových buněk, které vyžadují důkladné sledování počtu buněk.

### *Transformace na leukémii nebo myelodysplastický syndrom*

Zvláštní péči je nutné věnovat při diagnostice SCN jejímu odlišení od jiných poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplazie a myeloidní leukémie. Před zahájením léčby je nutné provést kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a vyšetřením počtu trombocytů a zhodnotit morfologii kostní dřeně a stanovit karyotyp.

V klinickém hodnocení u pacientů se SCN léčených filgrastimem byl zaznamenán malý počet případů (přibližně 3 %) myelodysplastického syndromu (MDS) nebo leukémie. Tyto případy byly pozorovány pouze u pacientů s vrozenou neutropenií. MDS a leukémie představují přirozené komplikace tohoto onemocnění a jejich souvislost s léčbou filgrastimem je nejasná. U podskupiny přibližně 12 % pacientů s normálními cytogenetickými parametry na počátku léčby byly následně při běžných opakovaných vyšetřeních zjištěny abnormality, včetně monosomie 7. chromozomu. V současnosti není jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů s těžkou chronickou neutropenií tyto pacienty predisponuje ke vzniku cytogenetických abnormalit, MDS nebo leukemické transformaci. U těchto pacientů se doporučuje pravidelně (přibližně každých 12 měsíců) provádět morfologická a cytogenetická vyšetření kostní dřeně.

### *Další zvláštní opatření*

Je třeba vyloučit příčiny přechodné neutropenie, jako jsou virové infekce.

Velmi často byly hlášeny případy splenomegalie a často ruptury sleziny po podání filgrastimu. Pacienty, léčené filgrastimem, kteří si stěžují na bolest v levé horní části břicha a/nebo bolest v horní části ramene, je třeba sledovat pro zvětšení sleziny nebo rupturu sleziny.

Přímým důsledkem léčby filgrastimem je splenomegalie. U jednatřiceti procent (31 %) pacientů v klinických studiích byla zaznamenána hmatatelná splenomegalie. Ke zvětšení objemu sleziny, které bylo změřeno radiograficky, docházelo v časně fázi léčby filgrastimem a poté mělo tendenci se ustálit. Bylo zjištěno, že snížení dávky zpomalilo nebo zastavilo zvětšování sleziny, a u 3 % pacientů bylo nutné provést splenektomii. Velikost sleziny je nutné pravidelně kontrolovat. K odhalení abnormálního zvětšení objemu sleziny by mělo být dostačující vyšetření břicha prohmatem.

Často se objevovala hematurie a u malého počtu pacientů byla zaznamenána proteinurie. Ke sledování těchto stavů je třeba pravidelně provádět rozbor moči.

Bezpečnost a účinnost přípravku u novorozenců a pacientů s autoimunitní neutropenií nebyla stanovena.

### Zvláštní opatření u pacientů s HIV infekcí

Po podání filgrastimu byly často hlášeny případy splenomegalie. Pacienty, léčené filgrastimem, kteří si stěžují na bolest v levé horní části břicha a/nebo bolest v horní části ramene, je třeba sledovat pro zvětšení sleziny nebo rupturu sleziny.

### *Hodnoty krevního obrazu*

Je nutné důkladně sledovat absolutní počet neutrofilů (ANC), především během prvních několika týdnů léčby filgrastimem. U některých pacientů může být odpověď na úvodní dávku filgrastimu velmi rychlá a může vykazovat výrazný nárůst počtu neutrofilů. Během prvních 2–3 dnů podávání filgrastimu se doporučuje měřit hodnoty ANC denně. Poté se doporučuje ANC měřit alespoň dvakrát týdně po dobu prvních dvou týdnů a následně jednou týdně nebo jednou za 2 týdny během udržovací léčby. Během intermitentního podávání filgrastimu v dávce 30 MU (300 mikrogramů)/den může u pacienta docházet k výrazným fluktuacím hodnoty ANC. Aby bylo možné u pacienta určit nejnižší hranici hodnoty ANC, doporučuje se odebírat vzorky krve k měření ANC bezprostředně před podáním jakékoli naplánované dávky filgrastimu.

### *Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčivých přípravků*

Léčba samotným filgrastimem předem nevyvolává trombocytopenii nebo anémii vyvolanou podáváním myelosupresivních léčiv. Důsledkem potenciálního podávání vyšších dávek nebo většího

počtu těchto léčiv při léčbě filgrastimem může být pro pacienta větší riziko rozvoje trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelné sledování krevního obrazu (viz výše).

#### *Infekce a malignity způsobující myelosupresi*

Neutropenie může být způsobena oportunními infekcemi infiltrujícími kostní dřeň, jako je komplex *Mycobacterium avium*, nebo malignitami, jako je lymfom. U pacientů, u nichž byla zjištěna infiltrace kostní dřeně infekcí nebo malignitami, je nutné vedle podávání filgrastimu k léčbě neutropenie zvážit také vhodnou terapii k léčbě základního onemocnění. Účinky filgrastimu na neutropenii způsobenou infekční infiltrací kostní dřeně nebo malignitou nebyly dostatečně zhodnoceny.

#### *Zvláštní opatření u přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií*

U přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií užívajících filgrastim byly hlášeny krize srpkovité anémie, které byly v některých případech fatální. Lékaři by měli při předepisování filgrastimu u přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií postupovat s opatrností.

#### Všichni pacienti

Přípravek Nivestim obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento léčivý přípravek užívat neměli.

Přípravek Nivestim obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je bez sodíku.

Aby se zlepšila sledovatelnost faktorů stimulujících kolonie granulocytů (G-CSF), obchodní název podaného přípravku je nutné jasně zaznamenat do dokumentace pacienta.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného ve stejný den jako myelosupresivní cytotoxická chemoterapie nebyla definitivně stanovena. Vzhledem k citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii se nedoporučuje používání filgrastimu v období 24 hodin před a 24 hodin po chemoterapii. Předběžné důkazy získané u malého počtu pacientů léčených souběžně filgrastimem a 5-fluorouracilem naznačují možné zhoršení závažnosti neutropenie.

Možné interakce s jinými hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny dosud nebyly v klinických hodnoceních studovány.

Jelikož lithium podporuje uvolňování neutrofilů, je také pravděpodobné, že zesiluje účinek filgrastimu. Přestože tato interakce nebyla formálně studována, není k dispozici důkaz její škodlivosti.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Pro užití filgrastimu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo jsou jen omezené údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Zvýšený výskyt potratů byl pozorován u králíků při vysokých násobcích klinické expozice a v přítomnosti mateřské toxicity (viz bod 5.3). V literatuře jsou popsány případy prokázaného transplacentárního průniku filgrastimu u těhotných žen. Filgrastim není doporučen během těhotenství.

##### Kojení

Není známo, zda se filgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Musí být rozhodnuto, zda ukončit kojení nebo ukončit/pozastavit léčbu filgrastimem posouzením přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

## Fertilita

Filgrastim neovlivnil reprodukční schopnost ani fertilitu u samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### **a. Souhrn bezpečnostního profilu**

Během klinických studií byl 183 pacientům s nádorovým onemocněním a 96 zdravým dobrovolníkům podáván přípravek Nivestim.

Bezpečnostní profil filgrastimu pozorovaný v těchto klinických studiích byl konzistentní s bezpečnostním profilem referenčního přípravku používaného v těchto studiích.

V klinických hodnoceních byla nejčastějším nežádoucím účinkem muskuloskeletální bolest, která byla mírná nebo středně závažná v 10 % případů, a závažná u 3 % pacientů.

Byla rovněž hlášena reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD)(viz bod c níže).

Při mobilizaci PBPC u normálních dárců byly nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem muskuloskeletální bolesti. U dárců byla pozorována leukocytóza a po podávání filgrastimu byla u dárců rovněž pozorována trombocytopenie a leukaferéze. Také byly hlášeny splenomegalie a ruptura sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální.

U pacientů se SCN byly nejčastější nežádoucí účinky související s léčbou filgrastimem bolest kostí, obecná muskuloskeletální bolest a splenomegalie. U pacientů s vrozenou neutropenií léčených filgrastimem se vyvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie (viz bod 4.4).

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě pozdní léčby život ohrožující, byl hlášen méně často ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) u pacientů s nádorem podstupujících chemoterapii a zdravých dárců podstupujících mobilizaci PBPC po podání faktoru stimulujícího granulocytové kolonie; viz bod 4.4 a podbod C bodu 4.8.

V klinických hodnoceních s podáváním filgrastimu pacientům s infekcí HIV byly jedinými nežádoucími účinky, které byly soustavně pokládány za související s léčbou filgrastimem, muskuloskeletální bolesti, bolesti kostí a myalgie.

#### **b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků**

Údaje v níže uvedených tabulkách popisují nežádoucí účinky hlášené z klinických hodnocení a ze spontánních hlášení. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí s klesající závažností. Údaje jsou uváděny samostatně pro pacienty s nádorovým onemocněním, pro mobilizaci PBPC u normálních dárců, u pacientů se SCN a pacientů s HIV, ukazující tak různé profily nežádoucích reakcí v těchto populacích.

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			Ruptura sleziny <sup>a</sup> Splenomegalie <sup>a, c</sup> Krize srpkovité anémie <sup>a</sup>		
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Přecitlivělost na lék <sup>a</sup>	Reakce štěpu proti hostiteli <sup>b</sup>		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Kyselina močová v krvi zvýšená Laktátdehydrogenáza v krvi zvýšená Snížená chuť k jídlu <sup>a</sup>		Pseudodna <sup>a</sup>		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy <sup>a</sup>				
<b>Cévní poruchy</b>		Hypotenze	Venookluzivní choroba <sup>d</sup> Poruchy objemu tekutin Syndrom zvýšené propustnosti kapilár <sup>a</sup>		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Orofaryngeální bolest <sup>a</sup> Kašel <sup>a</sup> Dušnost	Hemoptýza <sup>c</sup>	Syndrom akutní dechové tísně <sup>a</sup> Respirační selhání <sup>a</sup> Plicní edém <sup>a</sup> Intersticiální plicní onemocnění <sup>a</sup> Plicní infiltrace <sup>a</sup> Plicní krvácení		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem <sup>a</sup> Zvracení <sup>a</sup> Zácpa <sup>a</sup> Nauzea <sup>a</sup>				
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Gama-glutamyltransferáza zvýšená Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená				
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Vyrážka <sup>a</sup> Alopecie <sup>a</sup>		Sweetův syndrom Kožní vaskulitida <sup>a</sup>		
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	Muskuloskeletální bolest <sup>c</sup>		Exacerbace revmatoidní artritidy		

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie	Abnormalita moči Glomerulonefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie <sup>a</sup> Únava <sup>a</sup> Zánět sliznice <sup>a</sup> Bolest <sup>a</sup>	Bolest na hrudi <sup>a</sup>			

<sup>a</sup> Viz bod c

<sup>b</sup> U pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny GvHD a případy úmrtí (viz bod c)

<sup>c</sup> Zahnuje bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest krku

<sup>d</sup> Případy byly pozorovány po uvedení na trh u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

<sup>e</sup> Případy byly pozorovány v klinických hodnoceních

#### Mobilizace PBPC u zdravých dárců

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie <sup>a</sup> Leukocytóza <sup>a</sup>	Splenomegalie <sup>a</sup>	Ruptura sleziny <sup>a</sup> Krise srpkovité anémie <sup>a</sup>		
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce Těžká alergická reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Laktátdehydrogenáza v krvi zvýšená	Hyperurikémie (kyselina močová v krvi zvýšená)		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy				
Cévní poruchy			Syndrom zvýšené propustnosti kapilár <sup>a</sup>		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost	Plicní krvácení Hemoptýza Plicní infiltrace Hypoxie		
Poruchy jater a žlučových cest		Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená	Aspartátaminotransferáza zvýšená		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolest <sup>b</sup>		Zhoršení revmatoidní artritidy		
Poruchy ledvin a močových cest			Glomerulonefritida		

<sup>a</sup> Viz bod c

<sup>b</sup> Zahnuje bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest krku

Pacienti se SCN

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Splenomegalie <sup>a</sup> Anémie	Ruptura sleziny <sup>a</sup> Trombocytopenie <sup>a</sup>	Krize srpkovité anémie <sup>a</sup>		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Hyperurikémie Snížení glykemie Laktátdehydrogenáza v krvi zvýšená				
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy				
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Epistaxe				
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem				
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Hepatomegalie Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená				
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Vyrážka	Kožní vaskulitida Alopecie			
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Muskuloskeletální bolest <sup>b</sup> Artralgie	Osteoporóza			
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Hematurie Glomerulonefritida	Proteinurie		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Reakce v místě injekce			

<sup>a</sup> Viz bod c

<sup>b</sup> Zahrnuje bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest krku

*Pacienti s infekcí HIV*

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky					
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému		Splenomegalie <sup>a</sup>	Krize srpkovité anémie <sup>a</sup>			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolest <sup>b</sup>					
Poruchy ledvin a močových cest						Glomerulonefritida

<sup>a</sup> Viz bod c

<sup>b</sup> Zahrnuje bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest krku

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štetu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

V postmarketingovém sledování byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku při použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů. Obecně se vyskytly u pacientů s pokročilým stádiem zhoubného onemocnění, se sepsí, užívajících vícesložkovou chemoterapii nebo podstupujících aferézu (viz bod 4.4).

*Pacienti s nádorovým onemocněním*

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních filgrastim nezvyšoval výskyt nežádoucích účinků souvisejících s cytotoxickou chemoterapií. V těchto klinických hodnoceních nežádoucí účinky hlášené se stejnou frekvencí u pacientů léčených kombinací filgrastim/chemoterapie a placebo/chemoterapie zahrnovaly nauzeu a zvracení, alopecii, průjem, únavu, anorexii (snížená chuť k jídlu), zánět sliznice, bolest hlavy, kašel, vyrážku, bolest na hrudi, astenii, faryngolaryngeální bolest (orofaryngeální bolest) a zácpu.

Po uvedení na trh byla u pacientů léčených filgrastimem zaznamenána kožní vaskulitida.

Mechanismus vaskulitidy u pacientů, kterým je podáván filgrastim, není znám. Z klinických studií je frekvence stanovena jako méně častá.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní dermatózy). Z klinických studií je frekvence stanovena jako méně častá.

V klinických studiích a po uvedení na trh byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, jako je intersticiální plicní onemocnění, plicní edém a plicní infiltrace, v některých případech s následkem v podobě respiračního selhání nebo syndromu akutní dechové tísně (ARDS), který může být fatální (viz bod 4.4).

Méně často byly hlášeny případy splenomegalie a ruptury sleziny po podání filgrastimu. Některé případy ruptury sleziny byly fatální (viz bod 4.4).



V klinických studiích a po uvedení na trh byly v úvodní fázi léčby nebo v jejím průběhu zaznamenány reakce hypersenzitivního typu, například anafylaxe, vyrážka, kopřivka, angioedém, dušnost a hypotenze. Celkově byla hlášení častější po i.v. podání. V některých případech se příznaky vrátily po opětovném zahájení léčby, což naznačuje příčinnou souvislost. U pacientů, kteří zaznamenají závažné alergické reakce, je nutné podávání filgrastimu trvale ukončit.

U přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny po uvedení na trh ojedinělé případy krize srpkovité anémie (viz bod 4.4). Z klinických studií je frekvence stanovena jako méně častá.

U pacientů s nádorovým onemocněním léčeným filgrastimem byla hlášena pseudodna. Z klinických studií je frekvence stanovena jako méně častá.

#### *Mobilizace PBPC u zdravých dárců*

U zdravých dárců a pacientů byly po podání filgrastimu zaznamenány časté, ale většinou asymptomatické případy splenomegalie a méně časté případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální (viz bod 4.4).

Byly hlášeny plicní nežádoucí účinky (hemoptýza, plicní krvácení, plicní infiltrace, dušnost a hypoxie) (viz bod 4.4).

Méně často byly pozorovány příznaky exacerbace artritidy.

Leukocytóza (počet bílých krvinek (WBC)  $> 50 \times 10^9/l$ ) byla pozorována u 41 % dárců a přechodná trombocytopenie (počet trombocytů  $< 100 \times 10^9/l$ ) po podání filgrastimu a leukaferéza byla zaznamenána u 35 % dárců (viz bod 4.4).

#### *U pacientů se SCN*

Další pozorované nežádoucí účinky zahrnovaly splenomegalii, která může být u malého množství případů progresivní, rupturu sleziny a trombocytopenii (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, které lze připisovat léčbě filgrastimem a které se vyskytují u  $< 2$  % pacientů s SCN, zahrnovaly reakci v místě vpichu injekce, bolest hlavy, hepatomegalii, artralgiu, alopecii, osteoporózu a vyrážku.

Při dlouhodobé léčbě byla u 2 % pacientů s SCN zaznamenána kožní vaskulitida.

#### *U pacientů s HIV infekcí*

Splenomegalie související s léčbou filgrastimem byla hlášena u  $< 3$  % pacientů. Ve všech případech šlo o mírné nebo střední zvětšení zjištěné fyzikálním vyšetřením a klinický průběh byl benigní. U žádného pacienta nebyl diagnostikován hypersplenismus a žádný pacient nemusel podstoupit splenektomii. Jelikož je splenomegalie u pacientů s HIV infekcí častým nálezem a v různém stupni se objevuje i u většiny pacientů s AIDS, je souvislost s léčbou filgrastimem nejasná (viz bod 4.4).

#### *d. Pediatrická populace*

Údaje získané z klinických studií s filgrastimem u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií, což nenaznačuje žádné rozdíly ve farmakokinetice filgrastimu související s věkem. Jedinou shodně hlášenou nežádoucí příhodou byla bolest svalů a kostí, která se neliší od zkušeností u dospělé populace.

Údaje pro další hodnocení filgrastimu u pediatrických pacientů nejsou dostatečné.

#### e. Další zvláštní skupiny populací

##### *Geriatrické použití*

U pacientů nad 65 let věku nebyly ve srovnání s mladšími dospělými (>18 let věku) užívajícími cytotoxickou chemoterapii pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti a klinická zkušenost neidentifikovala rozdíly v odpovědi mezi staršími a mladšími pacienty. Údaje pro další hodnocení filgrastimu u geriatrických pacientů u dalších schválených indikací filgrastimu nejsou dostatečné.

##### *Pediatričtí pacienti se SCN*

U pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií, kteří dostávali chronickou léčbu filgrastimem, byly hlášeny případy snížené kostní denzity a osteoporózy. Frekvence z klinických studií se odhaduje jako „častá“.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V\*.

#### **4.9 Předávkování**

Účinky předávkování filgrastimem nebyly popsány.

Ukončení léčby filgrastimem má obvykle za následek 50% pokles počtu cirkulujících neutrofilů během 1 až 2 dní a k návratu na normální hladiny dochází během 1 až 7 dní.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, faktory stimulující kolonie, ATC kód: L03AA02.

Nivestim je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Nivestim obsahující r-metHuG-CSF (rekombinantní methionylovaný humánní faktor stimulující kolonie granulocytů; filgrastim) způsobuje během 24 hodin výrazný nárůst počtu neutrofilů v periferní krvi doprovázený mírným nárůstem počtu monocytů. U některých pacientů se SCN může filgrastim také vyvolávat mírný nárůst počtu cirkulujících eozinofilů a bazofilů vzhledem k výchozím hodnotám; někteří z těchto pacientů mohou vykazovat eozinofilii nebo bazofilii již před léčbou. Zvýšení počtu neutrofilů je při doporučeném dávkování závislé na dávce. Neutrofilie produkované v reakci na podání filgrastimu vykazují podle testů chemotaktických a fagocytárních funkcí normální nebo zvýšenou funkci. Po ukončení léčby filgrastimem dochází k poklesu počtu cirkulujících neutrofilů o 50 % během 1-2 dní a k návratu na normální hodnoty během 1-7 dní.

Používání filgrastimu u pacientů podstupujících cytotoxickou chemoterapii vede k výraznému snížení počtu výskytů, závažnosti a doby trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Léčba filgrastimem výrazně zkracuje dobu trvání febrilní neutropenie, dobu podávání antibiotik a hospitalizaci po úvodní chemoterapii pro akutní myeloidní leukémii nebo po myeloablativní léčbě následované transplantací kostní dřeně. Výskyt horečky a zdokumentovaných infekcí se v žádné ze skupin nesnížil. U pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně se doba trvání horečky nezkrátila.

Používání filgrastimu, ať již samotného nebo po chemoterapii, mobilizuje krvetvorné progenitorové buňky v periferní krvi. Tyto autologní PBPC lze odebrat a zpět podávat infuzí po léčbě vysokými dávkami cytotoxických látek, buď namísto transplantace kostní dřeně, nebo jako její doplněk. Infuze PBPC urychluje obnovu krvetvorby, čímž se zkracuje doba trvání rizika krvácivých komplikací a snižuje se potřeba transfuzí trombocytů.

Příjemci alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem zaznamenali výrazně rychlejší hematologickou obnovu, což vedlo k výraznému zkrácení doby neléčené obnovy počtu trombocytů v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící používání G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně u pacientů s akutní leukémií naznačovala zvýšené riziko GvHD, mortality související s léčbou (TRM) a mortality při podávání G-CSF. V jiné retrospektivní mezinárodní studii u pacientů s akutní a chronickou myeloidní leukémií nebyl pozorován žádný vliv na riziko GvHD, TRM a mortalitu. Metaanalýza studií alogenních transplantací, která zahrnovala 9 prospektivních randomizovaných hodnocení, 8 retrospektivních studií a 1 studii případů a kontrol, nezjistila žádný vliv na riziko akutní GvHD, chronické GvHD nebo na časnou mortalitu související s léčbou.

<b>Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) GvHD a TRM po léčbě s G-CSF po transplantaci kostní dřeně</b>					
<b>Publikace</b>	<b>Období provádění studie</b>	<b>Počet</b>	<b>Akutní GvHD, stupeň II – IV</b>	<b>Chronická GvHD</b>	<b>TRM</b>
Metaanalýza (2003)	1986 – 2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992 – 2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mezinárodní retrospektivní studie (2006)	1995 – 2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup>Analýza obsahuje studie zahrnující transplantaci kostní dřeně v tomto období; některé studie použily GM-CSF

<sup>b</sup>Analýza zahrnuje pacienty, kteří v tomto období podstoupili transplantaci kostní dřeně

#### Použití filgrastimu k mobilizaci PBPC u zdravých dárců před alogenní transplantací PBPC

U zdravých dárců subkutánně podávaná dávka 10 mikrogramů/kg/den po dobu 4-5 po sobě jdoucích dní umožňuje odebrat  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buněk/kg tělesné hmotnosti příjemce u většiny dárců po dvou leukaferézách.

Používání filgrastimu u pacientů (dětí i dospělých) se SCN (těžkou vrozenou, cyklickou a idiopatickou neutropenií) vyvolává trvalý nárůst absolutního počtu neutrofilů v periferní krvi a snížení počtu infekcí a souvisejících stavů.

Používání filgrastimu u pacientů s HIV infekcí udržuje normální počet neutrofilů a umožňuje podávání antivirových a/nebo jiných myelosupresivních léčiv podle plánovaného harmonogramu dávkování. Nejsou důkazy o tom, že by pacienti s HIV infekcí léčení filgrastimem vykazovali zvýšenou replikaci HIV.

Stejně jako jiné hematopoetické růstové faktory i G-CSF vykazuje *in vitro* stimulační vlastnosti na lidské endoteliální buňky.

Účinnost a bezpečnost přípravku Nivestim byla hodnocena v randomizované, kontrolované studii fáze III karcinomu prsu. Mezi přípravkem Nivestim a referenčním přípravkem nebyly z hlediska doby trvání těžké neutropenie a počtu výskytů febrilní neutropenie žádné významné rozdíly.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Randomizovaná, otevřená, komparátorem kontrolovaná, dvojitě zkřížená studie s jednou dávkou u 46 zdravých dobrovolníků prokázala, že farmakokinetický profil přípravku Nivestim je srovnatelný s profilem referenčního přípravku po subkutánním a intravenózním podání. Jiná randomizovaná, dvojitě zaslepená, komparátorem kontrolovaná, dvojitě zkřížená studie s více dávkami u 50 zdravých dobrovolníků ukázala, že farmakokinetický profil přípravku Nivestim je srovnatelný s profilem referenčního přípravku po subkutánním podání.

Ukázalo se, že clearance filgrastimu probíhá podle farmakokinetiky prvního řádu po subkutánním i intravenózním podání. Poločas eliminace filgrastimu ze séra je přibližně 3,5 hodiny, přičemž rychlost clearance činí přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální podávání filgrastimu infuzí po dobu až 28 dní u pacientů v rekonvalescenci po autologní transplantaci kostní dřeně nemělo za následek akumulaci léku a poločasy eliminace byly po celou dobu srovnatelné. Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace, ať již je podáván intravenózně nebo subkutánně. Po subkutánním podání doporučených dávek se sérové koncentrace držely nad hodnotou 10 ng/ml po dobu 8 až 16 hodin. Distribuční objem v krvi činí přibližně 150 ml/kg.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podání potvrdily očekávaný farmakologický účinek včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplasie v kostní dřeni, extramedulární granulopoezy a zvětšení sleziny. Všechny tyto změny, se po vysazení léčby, vrátily do původního stavu.

Účinky filgrastimu na prenatální vývoj byly studovány u potkanů a králíků. Intravenózní (80 mikrogramů/kg/den) podávání filgrastimu králíkům v období organogeneze vykazovalo mateřskou toxicitu a zvýšilo spontánní potratovost, postimplantační ztráty a snížení průměrné velikosti vrhu a hmotnosti plodu.

Na základě hlášených údajů pro jiný přípravek obsahující filgrastim při dávkování 100 mikrogramů/kg/den byly pozorovány srovnatelné nálezy plus zvýšená malformace plodu, mateřská toxicita závisící na dávce, která odpovídala systémové expozici přibližně 50-90 expozic pozorované u pacientů léčených klinickou dávkou 5 mikrogramů/kg/den. Bez pozorovaného nepříznivého účinku na embryo-fetální toxicitu v této studii byla dávka 10 mikrogramů/kg/den, což odpovídá systémové expozici přibližně 3-5 expozic pozorované u pacientů léčených klinickou dávkou.

U březích potkanů nebyla pozorována mateřská toxicita nebo toxicita plodu při dávkách až do 575 mikrogramů/kg/den. Mláďata potkanů, kterým byl podáván filgrastim během perinatální periody a laktace, vykazovala zpoždění ve vnější diferenciaci a růstovou retardaci ( $\geq 20$  mikrogramů/kg/den) a mírně snížené sazby přežití (100 mikrogramů/kg/den).

Nebyl pozorován žádný vliv filgrastimu na plodnost samců nebo samic potkanů.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina octová, ledová  
Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)  
Polysorbát 80  
Voda na injekci

## 6.2 Inkompatibility

Přípravek Nivestim nesmí být ředěn roztoky chloridu sodného.

Naředěný filgrastim se může adsorbovat na skle a plastech, pokud není naředěn v infuzním roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (viz bod 6.6).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

## 6.3 Doba použitelnosti

Předplněná injekční stříkačka  
30 měsíců.

### Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita při používání naředěného infuzního roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska by se měl přípravek ihned použít. Není-li použit okamžitě, je doba a podmínky skladování po otevření před použitím odpovědností uživatele a za normálních okolností by neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Náhodné vystavení mrazu po dobu až 24 hodin nemá vliv na stabilitu přípravku Nivestim. Zmrazenou předplněnou injekční stříkačku lze rozmrazit a poté uchovávat v chladničce pro budoucí použití. Pokud byl přípravek Nivestim vystaven mrazu déle než 24 hodin nebo pokud byl zmrazen více než jednou, NESMÍ se použít.

Během doby použitelnosti přípravku a pro účely ambulantního použití může pacient přípravek vyjmout z chladničky a uchovávat jej při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce až 7 dní. Na konci tohoto období nesmí být přípravek vrácen do chladničky a musí být zlikvidován.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Nivestim 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok

Předplněná injekční stříkačka (sklo typu I) s injekční jehlou (nerezová ocel) s ochranným krytem jehly, obsahující 0,2 ml injekčního/infuzního roztoku.

### Nivestim 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok, Nivestim 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok

Předplněná injekční stříkačka (sklo typu I) s injekční jehlou (nerezová ocel) s ochranným krytem jehly, obsahující 0,5 ml injekčního/infuzního roztoku.

Velikost balení: 1, 5, 8 nebo 10 předplněných stříkaček.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je to nutné, lze přípravek Nivestim naředit infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Naředení na výslednou koncentraci nižší než 0,2 MU (2 mikrogramy)/ml se v žádném případě nedoporučuje.

Roztok je nutné před použitím vizuálně prohlédnout. Použít se smí pouze čiré roztoky bez pevných částic.

U pacientů léčených filgrastimem nařazeným na koncentrace nižší než 1,5 MU (15 mikrogramů)/ml je nutné přidat lidský sérový albumin (HSA) k dosažení výsledné koncentrace 2 mg/ml.

Příklad: U konečného objemu injekce 20 ml se mají podat celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) po přidání 0,2 ml 20% roztoku lidského albuminu.

Při naředení v infuzním roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) je filgrastim kompatibilní se sklem a různými plasty, jako je polyvinylchlorid (PVC), polyolefin (kopolymer polypropylenu a polyetylen) a polypropylen.

Přípravek Nivestim neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou injekční stříkačky přípravku Nivestim určeny pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Velká Británie  
Tel: + 44 (0) 1628 515500  
Fax: + 44 (0) 1628 829827

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. června 2010  
Datum posledního prodloužení registrace: 27. května 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP se předkládá každoročně až do prodloužení registrace.

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je třeba je předložit současně.

Dále je třeba aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nivestim 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok  
Filgrastimum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 12 milionů jednotek (MU) (120 mikrogramů) v 0,2 ml (0,6 mg/ml).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ledová kyselina octová, hydroxid sodný, polysorbát 80, sorbitol (E420) a voda na injekci. Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok.

1 předplněná injekční stříkačka s 0,2 ml.

5 předplněných injekčních stříkaček s 0,2 ml.

8 předplněných injekčních stříkaček s 0,2 ml.

10 předplněných injekčních stříkaček s 0,2 ml.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Intravenózní nebo subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Předplněná injekční stříkačka je opatřena ochranným krytem jehly, který chrání před poraněním jehlou. Instrukce k použití tohoto bezpečnostního zařízení najdete v příbalové informaci.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

Po naředění použijte do 24 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Hospira UK Limited  
Hurley  
SL6 6RJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nivestim 12 MU/0,2 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nivestim 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok  
Filgrastimum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 miliónů jednotek (300 mikrogramů) filgrastimum v 0,5 ml (0,6 mg/ml).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ledová kyselina octová, hydroxid sodný, polysorbát 80, sorbitol (E420) a voda na injekci. Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok.

1 předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml.

5 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml.

8 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml.

10 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Pro intravenózní nebo subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Předplněná injekční stříkačka je opatřena ochranným krytem jehly, který chrání před poraněním jehlou. Instrukce k použití tohoto bezpečnostního zařízení najdete v příbalové informaci.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

Po naředění použijte do 24 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Hospira UK Limited  
Hurley  
SL6 6RJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nivestim 30 MU/0,5 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nivestim 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok  
Filgrastimum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 48 miliónů jednotek (480 mikrogramů) filgrastimum v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ledová kyselina octová, hydroxid sodný, polysorbát 80, sorbitol (E420) a voda na injekci. Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok.

1 předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml.  
5 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml.  
8 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml.  
10 předplněných injekčních stříkaček s 0,5 ml.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Pouze k jednorázovému použití.  
Pro

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Předplněná injekční stříkačka je opatřena ochranným krytem jehly, který chrání před poraněním jehlou. Instrukce k použití tohoto bezpečnostního zařízení najdete v příbalové informaci.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:  
Po naředění použijte do 24 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Hospira UK Limited  
Hurley  
SL6 6RJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nivestim 48 MU/0,5 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ STRÍKAČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Nivestim 12 MU/0,2 ml injekce/infuze  
Filgrastimum  
SC/IV

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,2 ml

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ STRÍKAČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Nivestim 30 MU/0,5 ml injekce/infuze  
Filgrastimum  
SC/IV

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ STRÍKAČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Nivestim 48 MU/0,5 ml injekce/infuze  
Filgrastimum  
SC/IV

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Nivestim 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok**  
**Nivestim 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok**  
**Nivestim 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok**  
Filgrastimum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Nivestim a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nivestim používat
3. Jak se přípravek Nivestim používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nivestim uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Nivestim a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Nivestim**

Přípravek Nivestim je růstový faktor bílých krvinek (faktor stimulující kolonie granulocytů) a patří do skupiny léčiv zvaných cytokiny. Růstové faktory jsou bílkoviny, které přirozeně produkuje lidské tělo, ale mohou být také vyrobeny pomocí biotechnologie pro použití jako léčivo. Přípravek Nivestim funguje tak, že podporuje kostní dřeň k tvorbě většího množství bílých krvinek.

Z různých důvodů může dojít ke snížení počtu bílých krvinek (neutropenii), což činí Vaše tělo méně odolné při boji s infekcí. Přípravek Nivestim stimuluje kostní dřeň k rychlé tvorbě nových bílých krvinek.

Přípravek Nivestim lze používat k následujícím účelům:

- ke zvýšení počtu bílých krvinek po chemoterapii, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek po transplantaci kostní dřeně, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- před chemoterapií ve vysokých dávkách, čímž podporuje kostní dřeň k větší produkci kmenových buněk, které Vám mohou být odebrány a vráceny po léčbě zpět. Tyto buňky mohou být odebrány buď od Vás, nebo od dárce. Kmenové buňky se poté vrátí zpět do kostní dřeně a vytváří krvinky;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek, pokud trpíte těžkou chronickou neutropenií, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- u pacientů s pokročilou HIV infekcí, což pomáhá snížit riziko infekcí.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nivestim používat

### Nepoužívejte přípravek Nivestim

- jestliže jste alergický(á) na filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Nivestim se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Před zahájením léčby informujte svého lékaře, **jestliže máte:**

- srpkovitou anémii, protože přípravek Nivestim může způsobovat krizi srpkovité anémie,
- osteoporózu (onemocnění kostí).

Během léčby přípravkem Nivestim sdělte ihned svému lékaři:

- pokud Vás začne bolet v levé horní části břicha, pod levým žeberním obloukem nebo v horní části levého ramene (mohou to být příznaky zvětšené sleziny (splenomegalie) nebo možné protržení (ruptura) sleziny),
- pokud zaznamenáte neobvyklé krvácení nebo tvorbu modřin (mohou to být příznaky snížení krevních destiček (trombocytopenie) se sníženou schopností krve se srážet),
- pokud máte náhlé známky alergie, např. vyrážku, svědění nebo kopřivku na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípot nebo potíže s dýcháním, protože to mohou být známky těžké alergické reakce,
- pokud zaznamenáte otok v obličeji nebo na kotnících, krev v moči nebo do hněda zbarvenou moč, nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle.

### Ztráta odpovědi na filgrastimu

Pokud došlo ke ztrátě odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď na léčbu filgrastimem, bude Váš lékař zkoumat důvody, proč, včetně možnosti, zda jste si vytvořil(a) protilátky, které způsobily potlačení aktivity filgrastimu.

Lékař Vás může chtít kontrolovat častěji, viz bod 4 v příbalové informaci.

Pokud jste pacient(ka) s těžkou chronickou neutropenií, můžete být ohrožen(a) rizikem rozvoje rakoviny krve (leukémie, myelodysplastický syndrom – MDS). O svém riziku rozvoje rakoviny krve a testech, které máte podstoupit, si promluvte se svým lékařem. Pokud se u Vás rozvine nebo to vypadá, že se rozvine, rakovina krve, přípravek Nivestim byste neměl(a) užívat, pokud Váš lékař nerozhodne jinak.

Pokud jste dárce kmenových buněk, musíte být ve věku mezi 16 a 60 roky.

### Buďte zvláště opatrný(á) ohledně dalších přípravků stimulujících bílé krvinky

Přípravek Nivestim je jedním ze skupiny přípravků, které stimulují tvorbu bílých krvinek. Zdravotnický personál má vždy přesně zaznamenat přípravek, který používáte.

### Další léčivé přípravky a přípravek Nivestim

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

### Těhotenství a kojení

Přípravek Nivestim nebyl u těhotných ani kojících žen testován.



Je důležité, abyste informovala svého lékaře, pokud:

- jste těhotná;
- myslíte si, že byste mohla být těhotná; nebo
- plánujete otěhotnět.

Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Nivestim, informujte svého lékaře.

Užíváte-li přípravek Nivestim, musíte přestat kojit, pokud Vám lékař nenařídil jinak.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Nivestim by neměl mít vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně je po užití přípravku Nivestim před řízením nebo obsluhou strojů vhodné počkat, jak se budete cítit.

### **Přípravek Nivestim obsahuje sodík a sorbitol**

Přípravek Nivestim obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je bez sodíku.

Přípravek Nivestim obsahuje sorbitol (E420). Pokud Vám Váš lékař sdělil, že reagujete na některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek používat.

## **3. Jak se přípravek Nivestim používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

### **Jak se přípravek Nivestim podává a kolik bych ho měl(a) užívat?**

Přípravek Nivestim se obvykle podává každý den injekčně do podkožní tkáně (tzv. subkutánní injekce). Lze jej rovněž podávat každý den pomalou injekcí do žíly (tzv. intravenózní infuze). Obvyklá dávka se liší podle Vašeho onemocnění a hmotnosti. Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Nivestim máte užívat.

Pacienti po transplantaci kostní dřeně po chemoterapii:

Dostanete normálně svou první dávku přípravku Nivestim alespoň 24 hodin po chemoterapii a alespoň 24 hodin po transplantaci kostní dřeně.

### **Jak dlouho budu muset přípravek Nivestim užívat?**

Přípravek Nivestim budete muset užívat do té doby, dokud nebude Váš počet bílých krvinek normální. Budou prováděny pravidelné krevní testy ke sledování počtu bílých krvinek ve Vašem těle. Lékař Vám sdělí, jak dlouho budete muset přípravek Nivestim užívat.

### **Použití u dětí**

Přípravek Nivestim se používá k léčbě dětí, které podstupují chemoterapii nebo trpí závažně nízkým počtem bílých krvinek (neutropenie). Dávkování u dětí dostávajících chemoterapii je stejné jako u dospělých.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Nivestim, než jste měl(a)**

Jestliže se domníváte, že jste dostal(a) více přípravku Nivestim, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře.

## **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Nivestim**

Jestliže jste vynechal(a) injekci, kontaktujte co nejdříve svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

**Okamžitě svého lékaře během léčby informujte:**

- pokud zaznamenáte alergickou reakci včetně slabosti, poklesu krevního tlaku, potíží s dýcháním, otoku obličeje (anafylaxe), kožní vyrážky, svědící vyrážky (kopřivka), otoku obličeje, rtů, úst, jazyka nebo krku (angioedém) a dušnosti (dyspnoe).

Hypersenzitivita je u pacientů s rakovinou častá;

- pokud zaznamenáte kašel, horečku a potíže s dýcháním (dyspnoe), protože to může být známka syndromu akutní dechové tísně (ARDS). ARDS je u pacientů s rakovinou méně častý;

- pokud máte bolesti v levém nadbříšku, bolest pod levým žeberním obloukem nebo bolest v horní části ramene, protože to může značit problém se slezinou (zvětšení sleziny (splenomegalie) nebo protržení (ruptura) sleziny);

- pokud se léčíte s těžkou chronickou neutropenií a máte krev v moči (hematurie). Pokud zaznamenáte tento nežádoucí účinek nebo je v moči zjištěna bílkovina (proteinurie), může lékař moč testovat pravidelně;

- pokud máte jakýkoli z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinaci:

- otok nebo odulost, které mohou být spojeny s méně častým močením, potíže s dýcháním, otok břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tyto příznaky se obvykle vyvinou v rychlém sledu.

Může jít o příznaky méně častého stavu (může postihovat až 1 ze 100 osob) zvaného „syndrom zvýšené propustnosti kapilár“, který způsobuje únik krve z malých krevních cév do těla a vyžaduje akutní lékařskou péči;

- pokud zaznamenáte poškození ledvin (glomerulonefritida). Poškození ledvin bylo pozorováno u pacientů dostávajících filgrastim. Pokud zaznamenáte odulost v obličeji nebo kolem kotníků, krev v moči nebo hnědě zbarvenou moč, nebo močíte méně než obvykle, ihned kontaktujte svého lékaře.

Velmi častým nežádoucím účinkem užívání filgrastimu je bolest svalů a kostí (muskuloskeletální bolest), kterou lze zmírnit užíváním běžných léků na bolest (analgetik). U pacientů podstupujících transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeň může dojít k reakci štěpu proti hostiteli (GvHD); jde o reakci dárcových buněk proti pacientovi dostávajícímu transplantát. Znamky a příznaky zahrnují vyrážku na dlaních rukou nebo na chodidlech a vředy a boláky v ústech, střevech, na játrech, kůži nebo očích, plicích, vagině a kloubech. Velmi často je u zdravých dárců kmenových buněk pozorováno zvýšení bílých krvinek (leukocytóza) a snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie), čímž se snižuje srážlivost krve. Tyto projevy budou sledovány Vaším lékařem.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):**

**u pacientů s rakovinou**

- biochemické změny v krvi,
- zvýšení určitých enzymů v krvi,
- snížená chuť k jídlu,
- bolest hlavy,
- bolest v ústech a krku (orofaryngeální bolest),
- kašel,
- průjem,
- zvracení,
- zácpa,

- nauzea,
- kožní vyrážka,
- neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí (alopecie),
- bolest svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolest),
- celková slabost (astenie),
- únavnost (únava),
- bolestivost a otok sliznice trávicích cest, které sahají od úst ke konečníku (zánět sliznice),
- dušnost (dyspnoe),
- bolest.

#### **u zdravých dárců kmenových buněk**

- pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie), což snižuje srážlivost krve,
- zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza),
- bolest hlavy,
- bolest svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolest).

#### **u pacientů s těžkou chronickou neutropenií**

- zvětšení sleziny (splenomegalie),
- nízký počet červených krvinek (anémie),
- biochemické změny v krvi,
- zvýšení určitých enzymů v krvi,
- bolest hlavy,
- krvácení z nosu (epistaxe),
- průjem,
- zvětšení jater (hepatomegalie),
- kožní vyrážka,
- bolest svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolest),
- bolest kloubů (artralgie).

#### **u pacientů s HIV**

- bolest svalů nebo kostí (muskuloskeletální bolest).

**Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

#### **u pacientů s rakovinou**

- alergická reakce (přecitlivělost na lék),
- nízký krevní tlak (hypotenze),
- bolest při močení (dysurie),
- bolest na hrudi,
- vykašlávání krve (hemoptýza).

#### **u zdravých dárců kmenových buněk**

- zvýšení určitých enzymů v krvi,
- dušnost (dyspnoe),
- zvětšení sleziny (splenomegalie).

#### **u pacientů s těžkou chronickou neutropenií**

- protržení (ruptura) sleziny,
- pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie), což snižuje srážlivost krve,
- biochemické změny v krvi,
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida),
- neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí (alopecie),
- onemocnění, které způsobuje řídnutí kostí, což je činí slabší, křehčí a snadněji se zlomí (osteoporóza),
- krev v moči (hematurie),
- bolest v místě injekce,

- poškození malých filtrů uvnitř Vašich ledvin (glomerulonefritida).

#### **u pacientů s HIV**

- zvětšení sleziny (splenomegalie).

**Méně časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

#### **u pacientů s rakovinou**

- protržení (ruptura) sleziny,
- zvětšení sleziny (splenomegalie),
- silná bolest kostí, na hrudi, ve střevech nebo kloubech (krize srpkovité anémie),
- odmítnutí transplantované kostní dřeně (reakce štěpu proti hostiteli),
- bolest a otok kloubů podobný dně (pseudodna),
- těžký zánět plic způsobující potíže s dýcháním (syndrom akutní dechové tísně),
- plíce nefungují tak, jak by měly, což vede k dušnosti (respirační selhání),
- otok a/nebo voda na plicích (plicní edém),
- zánět plic (intersticiální plicní onemocnění),
- abnormální rentgenový snímek plic (plicní infiltrace),
- vyvýšené boláky švestkové barvy na končetinách a někdy na obličeji a krku s horečkou, (Sweetův syndrom),
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida),
- zhoršení revmatoidní artritidy,
- neobvyklé změny v moči,
- poškození jater způsobené ucpáním malých žil v játrech (venookluzivní choroba),
- krvácení z plic (plicní krvácení),
- změna toho, jak Vaše tělo reguluje tekutiny, což může vést k odulosti,
- poškození malých filtrů uvnitř ledvin (glomerulonefritida).

#### **u zdravých dárců kmenových buněk**

- protržení (ruptura) sleziny,
- silná bolest kostí, na hrudi, ve střevech nebo kloubech (krize srpkovité anémie),
- náhlá život ohrožující alergická reakce (anafylaktická reakce),
- těžká alergická reakce,
- biochemické změny v krvi,
- krvácení do plic (plicní krvácení),
- vykašlávání krve (hemoptýza),
- abnormální rentgenový snímek plic (plicní infiltrace),
- nedostatečná absorpce kyslíku v plicích (hypoxie),
- zvýšení určitých enzymů v krvi,
- zhoršení revmatoidní artritidy,
- poškození malých filtrů uvnitř Vašich ledvin (glomerulonefritida).

#### **u pacientů s těžkou chronickou neutropenií**

- silná bolest kostí, na hrudi, ve střevech nebo kloubech (krize srpkovité anémie),
- nadbytek bílkoviny v moči (proteinurie).

#### **u pacientů s HIV**

- silná bolest kostí, na hrudi, ve střevech nebo kloubech (krize srpkovité anémie).

**Neznámé nežádoucí účinky** (frekvenci nelze odhadnout z dostupných dat)

- poškození malých filtrů uvnitř ledvin (glomerulonefritida).

#### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení**

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V\\*](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Nivestim uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnější krabičce a předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční stříkačku lze vyjmout z chladničky a uchovávat ji při pokojové teplotě po jedno období v maximální délce 7 dní (teplota nesmí přesáhnout 25 °C).

Nepoužívejte přípravek Nivestim, pokud si všimnete, že je roztok zakalený nebo obsahuje pevné částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Nivestim obsahuje

- Léčivou látkou je filgrastimum. Jeden ml obsahuje filgrastimum 60 miliónů jednotek [MU] (600 mikrogramů) nebo 96 miliónů jednotek [MU] (960 mikrogramů).
- Nivestim 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok: jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 12 miliónů jednotek (MU), 120 mikrogramů v 0,2 ml (což odpovídá 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok: jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 30 miliónů jednotek (MU), 300 mikrogramů v 0,5 ml (což odpovídá 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok: jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 48 miliónů jednotek (MU), 480 mikrogramů v 0,5 ml (což odpovídá 0,96 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou kyselina octová (ledová), hydroxid sodný, sorbitol E420, polysorbát 80 a voda na injekci.

### Jak přípravek Nivestim vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Nivestim je čirý, bezbarvý injekční/infuzní roztok dodávaný ve skleněné předplněné injekční stříkačce s injekční jehlou (z nerezové oceli) s ochranným krytem jehly. Každé balení obsahuje 1, 5, 8 nebo 10 injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Velká Británie  
Tel.: + 44 (0) 1628 515500  
Fax: + 44 (0) 1628 829827

## **Výrobce**

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

### **Deutschland**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0)800 8535555

### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

### **Ελλάδα**

Aenorasis S.A.  
Τηλ: + 30 210 6136332

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

### **Magyarország**

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

### **Malta**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

### **Nederland**

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H  
Tel: +43 (0)1521 15-0

### **Polska**

Alvogen Poland Sp. z.o.o.  
Tel.: + 482 24609200

### **Portugal**

Hospira Portugal Lda  
Tel: +351 21 423 55 00

### **România**

Alvogen Romania SRL  
Tel: +(40) 21 351 0286

**Ireland**

Hospira Ireland Sales Limited  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Italia**

Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Hospira UK Limited  
Τηλ: + 44 (0) 1628 515500

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
--

**Informace k samostatné aplikaci pacientem**

Tento oddíl obsahuje informace, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Nivestim. Je důležité, abyste si injekci nezkoušel(a) aplikovat sám/sama, pokud Vás Váš lékař nebo zdravotní sestra speciálně neproškolili. Také je důležité při likvidaci jehlu uložit do pevného obalu, který nelze propíchnout. Pokud si nejste jistý(á), jak si injekci aplikovat, nebo pokud máte jakékoli otázky, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

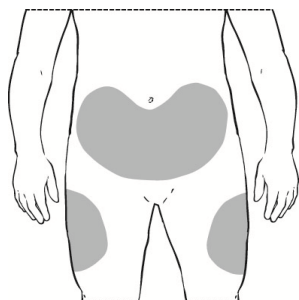
***Jak si podám přípravek Nivestim?***

Přípravek Nivestim se obvykle podává jednou denně injekcí do tkáně těsně pod kůži. Jedná se o takzvanou subkutánní injekci.

Pokud se naučíte aplikovat si injekci samostatně, nebudete muset čekat doma na příjezd zdravotní sestry, ani docházet na injekci každý den do nemocnice nebo na kliniku.

Injekce potřebujete dostávat každý den přibližně ve stejnou dobu. Nejvhodnější místa k aplikaci injekce jsou:

- přední strana stehen,
- břicho s výjimkou oblasti okolo pupku.



Místa vpichu je vhodné každý den střídát, abyste snížil(a) riziko bolestivosti v jednom konkrétním místě.

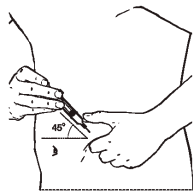
### ***Vybavení potřebné k podání***

Abyste si mohl(a) aplikovat subkutánní injekci, budete potřebovat následující položky:

- Novou předplněnou injekční stříkačku přípravku Nivestim.
- Nádobu na ostré předměty (jejíž obal nelze propíchnout) k bezpečné likvidaci použitých injekčních stříkaček.
- Antiseptické tampóny (pokud Vám je Váš lékař nebo zdravotní sestra doporučí).

### ***Jak si aplikují subkutánní injekci přípravku Nivestim?***

1. Snažte se samostatnou aplikaci injekce provádět každý den přibližně ve stejnou dobu.
2. Vyměňte injekční stříkačku s přípravkem Nivestim z chladničky a nechte jej, aby se ohřál na pokojovou teplotu (přibližně 25 °C). Bude to trvat 15-30 minut. Zkontrolujte datum na obalu, abyste se ujistil(a), že neuplynula doba použitelnosti léku. Ujistěte se, že máte po ruce nádobu na ostré předměty.
3. Najděte si pohodlné a dobře osvětlené místo, kde si budete injekci aplikovat a zkontrolujte dávku, která Vám byla předepsána.
4. Důkladně si umyjte ruce mýdlem a vodou.
5. Vyměňte injekční stříkačku z blistru a zkontrolujte, zda je roztok čirý, bezbarvý a bez viditelných částic. Nepoužívejte injekční stříkačku s přípravkem Nivestim, pokud v tekutině plavou pevné částice nebo pokud jakékoli množství tekutiny vyteklo z injekční stříkačky.
6. Držte injekční stříkačku ve svislé poloze s jehlou směrem vzhůru. Odstraňte z injekční jehly ochranný kryt. Injekční stříkačka je nyní připravena k použití. V injekční stříkačce si můžete všimnout malé bublinky vzduchu. Tuto bublinku vzduchu nemusíte před aplikací injekce odstraňovat. Injekční aplikace roztoku za přítomnosti bublinky vzduchu není nijak škodlivá.
7. Zvolte místo aplikace injekce přípravku Nivestim – najděte si místo na přední straně břicha nebo přední straně stehen. Pro každou injekci vyberte jiné místo. Nevolte místo, které je bolestivé na dotek, zarudlé, nebo obsahuje modřiny či jizvy. Pokud Vám to Vaše zdravotní sestra nebo lékař doporučí, očistěte místo na kůži antiseptickým tampónem.
8. Uchopte větší oblast kůže tak, abyste se nedotýkal(a) místa, které jste právě očistil(a).
9. Druhou rukou vpichnete jehlu pod úhlem přibližně 45°.



10. Povytáhněte jemně píst a zkontrolujte, zda se v injekční stříkačce neobjeví krev. Pokud v injekční stříkačce uvidíte krev, vytáhněte jehlu a proveďte vpich na jiném místě. Pomalu stlačujte píst, dokud se celý obsah injekční stříkačky nevyprázdní.
11. Po aplikaci roztoku jehlu vytáhněte z kůže.
12. Ujistěte se, že ochranný kryt chrání jehlu podle níže uvedených pokynů pro aktivní nebo pasivní ochranu jehly.
13. Umístěte jehlu do nádoby na ostré předměty. Nezkoušejte na jehlu znovu nasadit ochranný kryt.

- Uchovávejte použité injekční stříkačky mimo dohled a dosah dětí.
- NIKDY nevyhazujte použité injekční stříkačky do běžného domácího odpadu.



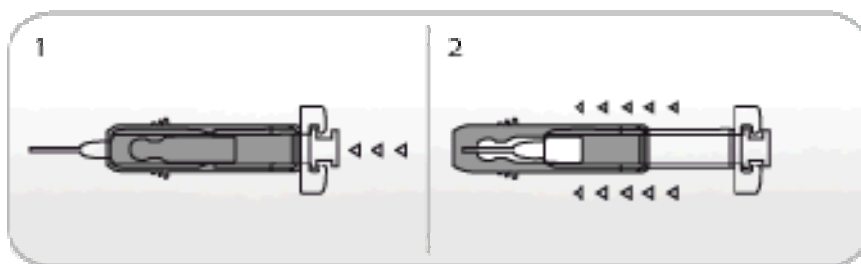
## Pamatujte

Většina lidí se samostatnou aplikací subkutánní injekce dokáže naučit, ale pokud Vám to působí značné potíže, nebojte se požádat o pomoc a radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

### **Použití aktivního ochranného krytu jehly UltraSafe pro Nivestim 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok**

Předplněná injekční stříkačka je opatřena ochranným krytem jehly UltraSafe, který chrání před poraněním jehlou. Při manipulaci s předplněnou injekční stříkačkou držte ruce vždy za jehlou.

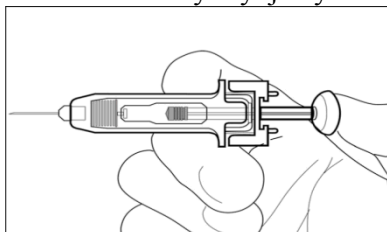
1. Proveďte aplikaci injekce podle výše uvedených pokynů.
2. Po dokončení aplikace injekce nasuňte ochranný kryt dopředu, dokud nebude jehla kompletně zakryta (kryt „zaklapne“ na místo).



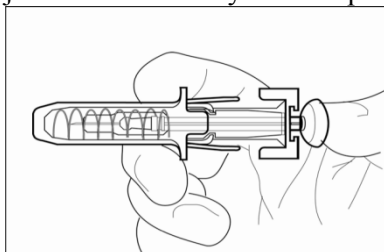
### **Použití pasivního ochranného krytu jehly UltraSafe pro Nivestim 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok a Nivestim 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok**

Předplněná injekční stříkačka je opatřena ochranným krytem jehly UltraSafe, který chrání před poraněním jehlou. Při manipulaci s předplněnou injekční stříkačkou držte ruce vždy za jehlou.

1. Proveďte aplikaci injekce podle výše uvedených pokynů.
2. Zapřete prsty o zářky a stiskněte píst, dokud se celý obsah injekční stříkačky nevyprázdní. Pasivní ochranný kryt jehly se NEAKTIVUJE, dokud nebude podána CELÁ dávka.



3. Vytáhněte jehlu z kůže, uvolněte píst a nechejte injekční stříkačku vysunout, dokud není celá jehla chráněná a kryt nezaklapne na místo.



## **NÁSLEDUJÍCÍ INFORMACE JSOU URČENY POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY:**

Přípravek Nivestim neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou injekční stříkačky přípravku Nivestim určeny pouze k jednorázovému použití.

Náhodné vystavení mrazu po dobu až 24 hodin nemá vliv na stabilitu přípravku Nivestim. Zmrazenou předplněnou injekční stříkačku lze rozmrazit a poté uchovávat v chladničce pro budoucí použití. Pokud byl přípravek Nivestim vystaven mrazu déle než 24 hodin nebo pokud byl zmrazen více než jednou, NESMÍ se použít.

Přípravek Nivestim nesmí být ředěn roztokem chloridu sodného. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny níže. Naředěný filgrastim se může adsorbovat na skle a plastech, pokud není naředěn podle níže uvedeného popisu.

Pokud je to nutné, lze přípravek Nivestim naředit infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%). Naředění na výslednou koncentraci nižší než 0,2 MU (2 mikrogramy)/ml se v žádném případě nedoporučuje. Roztok je nutné před použitím vizuálně prohlédnout. Použít se smí pouze čiré roztoky bez pevných částic. U pacientů léčených filgrastimem naředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU (15 mikrogramů)/ml je nutné přidat lidský sérový albumin (HSA) k dosažení výsledné koncentrace 2 mg/ml.

Příklad: U konečného objemu injekce 20 ml se mají podat celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) po přidání 0,2 ml roztoku lidského albuminu 200 mg/ml (20%). Při naředění v infuzním roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) je přípravek Nivestim kompatibilní se sklem a různými plasty, jako je PVC, polyolefin (kopolymer polypropylenu a polyetyleny) a polypropylen.

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita při používání naředěného infuzního roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska by se měl přípravek ihned použít. Není-li použit okamžitě, je doba a podmínky skladování před použitím odpovědností uživatele a za normálních okolností by neměla přesáhnout 24 hodin při 2 – 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.