

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 [μg]).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 12 miliónů jednotek (MU) (120 mikrogramů [μg]) 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 [μg]).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje filgrastimum 30 miliónů jednotek (MU) (300 mikrogramů [μg]) 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 [μg]).

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

*rekombinantní methionylovaný humánní faktor stimulující kolonie granulocytů [G-CSF] 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 μg)/kg/den. První dávka filgrastimu se smí podat nejdříve 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. V randomizovaných klinických hodnoceních byla použita subkutánní aplikace dávky 230 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ (4,0 až 8,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$).

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 předpokládaná 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 5% roztoku glukózy ve formě denní 30minutové intravenózní infuze (viz bod 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 μg)/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 ⁹ /l po 3 po sobě jdoucí dny	Snížit na 0,5 MU (5 µg)/kg/den
Poté, pokud ANC zůstane > 1,0 x 10 ⁹ /l po další 3 po sobě jdoucí dny	Ukončit léčbu filgrastimem
Pokud ANC v průběhu léčby klesne na < 1,0 x 10 ⁹ /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 5% roztoku glukózy (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 µg)/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 může být nutná i další leukaferéza. Dávkování filgrastimu je nutné provádět do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU (5 µg)/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 10⁹/l na hodnotu > 5,0 x 10⁹/l. U pacientů, kteří nepodstoupili extenzivní chemoterapii, je často jedna leukaferéza dostačující. Za jiných okolností se doporučuje další leukaferéza.

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 5% roztoku glukózy (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 µg)/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 10⁶ CD34⁺ 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 µg)/kg/den v jedné dávce nebo v rozdělených dávkách.

Idiopatická nebo cyklická neutropenie: doporučená počáteční dávka je 0,5 MU (5 µg)/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 vykázali odpověď na léčbu, kompletní odpovědi při dávkách $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$. Dlouhodobá bezpečnost podávání filgrastimu v dávkách nad $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ 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 µg)/kg/den s titrací do maximální dávky 0,4 MU (4 µg)/kg/den, dokud není dosažen normální počet neutrofilů a dokud jej není možné udržet ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). 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 µg)/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 µg)/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 $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ nutné dávkování 30 MU (300 µg)/den 1-7 dní v týdnu, přičemž medián frekvence dávkování činil 3 dny v týdnu. K udržení hodnoty $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ 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

Zvláštní upozornění a opatření napříč indikacemi

Hypersenzitivita

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.

Plicní nežádoucí účinky

Po podávání G-CSF byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, především pak intersticiální plicní onemocnění. Zvýšenému riziku mohou být vystaveni pacienti s plicními infiltráty nebo pneumonií v nedávné anamnéze. Nástup známek plicního onemocnění, jako jsou kašel, horečka a dyspnoe, ve spojení s radiologickými známkami plicních infiltrátů a zhoršením plicní funkce může být předběžnou známkou syndromu akutní dechové tísně (ARDS). V takovém případě je nutné podávání filgrastimu přerušit a podat vhodnou léčbu.

Glomerulonefritida

U pacientů léčených filgrastimem a pegfilgrastimem byla hlášena glomerulonefritida. Příhody glomerulonefritidy obvykle odezněly po snížení dávky nebo ukončení podávání filgrastimu nebo pegfilgrastimu. Doporučuje se sledovat rozbor moči.

Syndrom kapilárního úniku

Po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů byl hlášen syndrom kapilárního úniku, který může být v případě opožděné léčby život ohrožující a který se vyznačuje hypotenzí, hypoalbuminemií, edémem a hemokoncentrací.

Pacienti, u kterých se rozvinou příznaky syndromu kapilárního úniku, je třeba pečlivě sledovat a léčit standardní symptomatickou léčbou, která může zahrnovat nutnost intenzivní péče (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

U pacientů a zdravých dárců byly po podání filgrastimu hlášeny zpravidla asymptomatické případy splenomegalie a případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální. Proto je nutné velikost sleziny důkladně sledovat (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Diagnózu ruptury sleziny je třeba brát v úvahu u dárců a/nebo pacientů, kteří si stěžují na bolest v levém nadbříšku nebo v horní části ramene. Bylo zjištěno, že snížení dávky filgrastimu zpomalilo nebo zastavilo progresi zvětšování sleziny u pacientů s těžkou chronickou neutropenií. U 3 % pacientů bylo nutné provést splenektomii.

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.

Myelodysplastický syndrom nebo chronická myeloidní leukémie

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 opatrnosti je zapotřebí k rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

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.

Trombocytopenie

U pacientů dostávajících filgrastim byla 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 s těžkou chronickou neutropenií, u nichž dojde k rozvoji trombocytopenie (počet trombocytů < 100 x 10⁹/l).

Leukocytóza

Počty bílých krvinek 100 x 10⁹/l nebo vyšší byly pozorovány u méně než 5 % pacientů s nádorovým onemocněním, kterým byl podáván filgrastim v dávkách přesahujících 0,3 MU/kg/den (3 μg/kg/den). Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo spojovat 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 x 10⁹/l, je nutné léčbu filgrastimem ihned přerušit. Při podání k mobilizaci PBPC je nutné léčbu filgrastimem přerušit, případně snížit jeho dávkování, pokud počty leukocytů narostou na hodnotu > 70 x 10⁹/l.

Imunogenita

Podobně jako u všech terapeutických proteinů může dojít k imunogenitě. Míra tvorby protilátek proti filgrastimu je obecně nízká. Objevují se vazebné protilátky stejně jako u všech biologických přípravků, nicméně v současnosti nejsou spojeny s neutralizační aktivitou.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání hormonu G-CSF zdravým osobám i pacientům trpícím nádorovým onemocněním. Mezi pozorované příznaky patřily horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla

aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení hormonu G-CSF obvykle odezněla (viz bod 4.8).

Zvláštní upozornění a opatření související s komorbiditami

Zvláštní opatření u přenašečů srpkovité anemie a u pacientů se srpkovitou anemií

U přenašečů srpkovité anemie a u pacientů se srpkovitou anemií používajících filgrastim byly hlášeny krize srpkovité anemie, které byly v některých případech fatální. Lékaři mají při předepisování filgrastimu u přenašečů srpkovité anemie a u pacientů se srpkovitou anemií postupovat s opatrností.

Osteoporóza

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

Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

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

Riziko spojené se zvýšenými dávkami chemoterapie

Zvláštní opatrnost 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).

Účinek chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

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 opatrnost 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 léčených 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⁺ 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⁺ 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⁺ 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⁺ a rychlostí obnovy trombocytů po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálních výtěžků $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ 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.

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 dárčům 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.

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.

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

Filgrastim se nemá podávat pacientům s těžkou kongenitální neutropenií, u kterých se vyvine leukémie nebo u kterých je vývoj leukémie prokázán.

Hodnoty krevního obrazu

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 diferenciatálním krevním obrazem a vyšetřením počtu trombocytů a zhodnotit morfolologii 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 SCN 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.

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

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

Zvláštní opatření u pacientů s HIV infekcí

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 µg)/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 nevyklučuje 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.

Všichni pacienti

Zarážka pístu injekční stříkačky přípravku Nivestim a kryt jehly nejsou vyrobeny z přírodního latexu.

Přípravek Nivestim obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy nemají tento léčivý přípravek používat.

Přípravek Nivestim obsahuje v jedné dávce 0,6 mg/ml nebo 0,96 mg/ml méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, 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

Přípravek Nivestim může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání filgrastimu se může objevit závrať (viz bod 4.8).

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

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí účinky, které se mohou během léčby filgrastimem vyskytnout, zahrnují: anafylaktickou reakci, závažné plicní nežádoucí účinky (včetně intersticiální pneumonie a ARDS), syndrom kapilárního úniku, těžkou splenomegálii / rupturu sleziny, transformaci na myelodysplastický syndrom nebo leukémii u pacientů se SCN, GvHD u pacientů podstupujících alogenní přenos kostní dřeně nebo transplantaci progenitorových buněk z periferní krve a krize srpkovité anemie u pacientů se srpkovitou anemií.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou pyrexie, muskuloskeletální bolest (zahrnující bolest kostí, bolest zad, artralgií, myalgii, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest šíje), anemie, zvracení a nauzea. V klinických hodnoceních pacientů s nádorovým onemocněním byla muskuloskeletální bolest mírná nebo středně silná u 10 % pacientů a silná u 3 % pacientů.

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.

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)
Infekce a infestace		Sepse Bronchitida Infekce horních cest dýchacích Infekce močových cest			
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Anemie ^c	Splenomegalie ^a Pokles hladiny hemoglobinu ^c	Leukocytóza ^a	Ruptura sleziny ^a Srpkovitá anemie s krizí	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita Hypersenzitivita na lék ^a Reakce štetu proti hostitelí ^b	Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu ^e Zvýšení hladiny laktát dehydrogenázy v krvi	Hyperurikemie Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	Snížení hladiny glukózy v krvi Pseudodna ^a (pyrofosfátová artropatie, chondrokalcinóza) Poruchy bilance tekutin	
Psychiatrické poruchy		Insomnie			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a	Závrať Hypestezie Parestezie			
Cévní poruchy		Hypertenze Hypotenze	Venookluzivní choroba ^d	Syndrom kapilárního úniku ^a Aortitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Dyspnoe Kašel ^a Orofaryngeální bolest ^{a,e} Epistaxe	Syndrom akutní dechové tísně ^a Respirační selhání ^a Plicní edém ^a Plicní krvácení Intersticiální plicní onemocnění ^a Plicní infiltráty ^a Hypoxie		
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^{a,e} Zvracení ^{a,e} Nauzea ^a	Bolest v ústech Zácpa ^e			
Poruchy jater a žlučových cest		Hepatomegalie Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy		

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 kůže a podkožní tkáně	Alopecie ^a	Vyrážka ^a Erytém	Makulopapulózní vyrážka	Kožní vaskulitida ^a Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilická dermatóza)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolest ^c	Svalové spazmy	Osteoporóza	Snížení kostní denzity Exacerbace revmatoidní artritidy	
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Hematurie	Proteinurie	Glomerulonefritida Abnormalita moči	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^a Zánět sliznice ^a Pyrexie	Bolest na hrudi ^a Bolest ^a Astenie ^a Malátnost ^e Periferní edém ^e	Reakce v místě injekce		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Reakce na transfuzi ^e			

^a Viz bod c (Popis vybraných nežádoucích účinků)

^b U pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny GvHD a případy úmrtí (viz bod c)

^c Zahrnuje bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest krku

^d Případy byly pozorovány po uvedení na trh u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

^e Nežádoucí účinky s vyšší incidencí u pacientů léčených filgrastimem v porovnání s placebem a spojené s důsledky základního maligního onemocnění nebo cytotoxické chemoterapie

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita

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

Plicní nežádoucí účinky

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, včetně intersticiálního plicního onemocnění, plicního edému a plicních infiltrátů, v některých případech s následným rozvojem respiračního selhání nebo syndromu akutní dechové tísně (ARDS), které mohou být fatální (viz bod 4.4).

Splenomegalie a ruptura sleziny

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

Syndrom kapilárního úniku

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).

Kožní vaskulitida

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena kožní vaskulitida. Mechanismus vaskulitidy u pacientů, kterým je podáván filgrastim, není znám. Při dlouhodobé léčbě byla u 2 % pacientů s SCN hlášena kožní vaskulitida.

Leukocytóza

Leukocytóza (počet leukocytů $> 50 \times 10^9/l$) byla pozorována u 41 % zdravých 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).

Sweetův syndrom

U pacientů léčených filgrastimem byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní neutrofilní dermatózy).

Pseudodna (pyrofosfátová artropatie, chondrokalcinóza)

U pacientů s nádorovým onemocněním léčeným filgrastimem byla hlášena pseudodna (pyrofosfátová artropatie, chondrokalcinóza).

GvHD

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

d. Pediatriká 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.

Pediatrickí pacienti se SCN

U pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií, kteří dostávali chronickou léčbu filgrastimem, byly hlášeny případy snížené kostní denzity a osteoporózy.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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.

Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) GvHD a TRM po léčbě s G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Období provádění studie	Počet	Akutní GvHD, stupeň II – IV	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 – 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992 – 2002 ^b	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 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalýza obsahuje studie zahrnující transplantaci kostní dřeně v tomto období; některé studie použily GM-CSF

^bAnalýza 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 µg/kg/den po dobu 4-5 po sobě jdoucích dní umožňuje odebrat $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ 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.

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 µg/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 s filgrastimem podobný referenčnímu přípravku při dávkování 100 µg/kg/den byly pozorovány srovnatelné nálezy plus zvýšená malformace plodu, mateřská toxicita závisující na dávce, která odpovídala systémové expozici přibližně 50-90 expozic pozorované u pacientů léčených klinickou dávkou 5 µg/kg/den. Bez pozorovaného nepříznivého účinku na embryo-fetální toxicitu v této studii byla dávka 10 µg/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 µg/kg/den. Mláďata potkanů, kterým byl podáván filgrastim během perinatální periody a laktace, vykazovala zpoždění ve vnější diferenciaci a růstovou retardaci (≥ 20 µg/kg/den) a mírně snížené sazby přežití (100 µg/kg/den).

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ledová kyselina octová
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda pro 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 5% roztoku glukózy (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 nařazeného 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 krabičce, 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 15 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 třídy 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 třídy 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

Pokud je to nutné, lze přípravek Nivestim naředit 5% roztokem glukózy.

Naředění na výslednou koncentraci nižší než 0,2 MU (2 µg)/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 µg)/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 µg) po přidání 0,2 ml 20% roztoku lidského albuminu Ph. Eur.

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

Při naředění v 5% roztoku glukózy je filgrastim kompatibilní se sklem a různými plasty, jako je PVC, polyolefin (kopolymer polypropylenu a polyetylenu) a polypropylen.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

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

13. listopadu 2018
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.