

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Neulasta 6 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 mg sorbitolu (E420) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Injekčný roztok (injekcia) s injektorom na telo (súprava Onpro).

Číry, bezfarebný injekčný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Neulasty u detí sa doteraz nestanovili. Údaje dostupné v súčasnosti sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Spôsob podávania

Neulasta sa podáva vo forme subkutánnej injekcie pomocou:

- naplnenej injekčnej striekačky na manuálne podanie; alebo
- naplnenej injekčnej striekačky s injektorom na telo na automatické podanie.

Neulasta 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Manuálne podávané injekcie sa majú podávať do stehna, brucha alebo ramena.

Neulasta 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke s injektorom na telo

Injektor na telo (ďalej len „injektor“) sa musí naplniť použitím pribalenej naplnenej injekčnej striekačky. Injektor sa má aplikovať na neporušenú, nepodráždenú kožu na zadnej časti ramena alebo na bruchu. Zadnú časť ramena možno použiť iba vtedy, ak je prítomný opatrovatel', ktorý bude sledovať stav injektora. Približne 27 hodín po aplikovaní injektora na kožu pacienta bude Neulasta podávaná približne počas 45 minút. Injektor sa má po naplnení aplikovať okamžite a možno ho aplikovať v ten istý deň ako sa podá cytotoxická chemoterapia, pokiaľ je aplikácia načasovaná tak, aby sa zabezpečilo, že injektor bude podávať Neulastu najskôr 24 hodín po podaní cytotoxickej chemoterapie.

Injektor sa musí použiť iba s pribalenou naplnenou injekčnou striekačkou. Pribalená naplnená injekčná striekačka obsahuje roztok navyše na kompenzáciu reziduálnej kvapaliny, ktorá zostane v injektore po podaní lieku. Ak sa naplnená injekčná striekačka pribalená k injektoru použije na manuálne podanie subkutánnej injekcie, pacient dostane väčšiu dávku lieku, ako je odporúčaná. Ak sa naplnená injekčná striekačka určená na manuálne podanie použije s injektorom, pacient môže dostať menšiu dávku lieku, ako je odporúčaná.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Na zlepšenie sledovateľnosti faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factors, G-CSF) sa má do zdravotnej dokumentácie pacienta zreteľne zaznamenať obchodný názov podávaného lieku.

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

G-CSF môže urýchľovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať aj u niektorých non-myeloidných buniek *in vitro*.

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

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

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

Pľúcne nežiaduce účinky

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

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

Glomerulonefritída

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

Syndróm kapilárneho presakovania

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

Splenomegália a ruptúra sleziny

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

Trombocytopenia a anémia

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

Medikačná chyba v dôsledku zlyhania prístroja

V prípade zlyhania alebo nesprávnej funkcie injektora existuje riziko medikačnej chyby, a to najmä podanie čiastočnej dávky alebo vynechanie dávky pegfilgrastimu. Ak sa podá čiastočná dávka alebo sa dávka vynechá, u pacientov môže byť zvýšené riziko udalostí ako neutropénia, febrilná neutropénia a/alebo infekcia, ako keby bola dávka podaná správne. Zdravotnícky pracovník musí zabezpečiť, aby bol pacient zaškolený v používaní injektora a aby si bol vedomý toho, že ak bude mať podozrenie na zlyhanie alebo nesprávnu funkciu injektora, okamžite o tom musí informovať zdravotníckeho pracovníka, lebo možno bude potrebovať náhradnú dávku lieku. Podrobné pokyny na používanie pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa. Pacient má dostať aj informačnú kartu pre pacienta.

Kosáčikovitá anémia

Krízy kosáčikovitej anémie sú spájané s podávaním pegfilgrastimu pacientom s bunkami s kosáčikovitým charakterom alebo s kosáčikovitou anémiou (pozri časť 4.8). Preto majú lekári pri predpisovaní pegfilgrastimu pacientom s bunkami s kosáčikovitým charakterom alebo s kosáčikovitou anémiou postupovať opatrne, monitorovať príslušné klinické parametre a laboratorne funkcie a venovať pozornosť možnej spojitosti medzi týmto liekom a zväčšením sleziny a vznikom vazooklúznej krízy.

Leukocytóza

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

Precitlivosť

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

Stevensov-Johnsonov syndróm

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

Imunogenicita

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

Aortitída

Aortitída bola hlásená po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) u zdravých pacientov a u pacientov s rakovinou. Medzi príznaky patrí horúčka, abdominálna bolesť, nevoľnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov (napr. C-reaktívny proteín a počet bielych krviniek). Vo väčšine prípadov bola aortitída diagnostikovaná

pomocou snímky počítačovej tomografie (computed tomography, CT) a vo všeobecnosti ustúpila po vysadení G-CSF. Pozri tiež časť 4.8.

Iné upozornenia

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

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje sušený prírodný kaučuk (derivát latexu), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

Na injektore je použité akrylové lepidlo. U pacientov, ktorí reagujú na akrylové lepidlá, môže používanie tohto produktu viesť k alergickej reakcii.

Zvýšenie hematopoetickej aktivity kostnej drene ako odpoveď na liečbu rastovým faktorom sa spája s prechodným pozitívnymi kostnými zmenami na snímkach. Túto skutočnosť je potrebné zväziť pri interpretácii výsledkov kostných snímok.

Neulasta obsahuje sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú používať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní pegfilgrastimu/metabolitov do ľudského mlieka, riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či

ukončiť/prerušit liečbu pegfilgrastimom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

Splenomegália, zvyčajne asymptomatická, je menej častá.

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

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

U pacientov s bunkami s kosáčikovitým charakterom alebo s kosáčikovitou anémiou sa zaznamenali izolované prípady kríz kosáčikovitej anémie (menej často u pacientov s kosáčikovitou anémiou) (pozri časť 4.4).

Súhrn nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

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

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopenia ¹ , leukocytóza ¹	krízy kosáčikovitej anémie ² , splenomegália ² , ruptúra sleziny ²		
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívne reakcie, anafylaxia		
Poruchy metabolizmu a výživy			zvýšenie hladín kyseliny močovej		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ¹				
Poruchy ciev			syndróm kapilárneho presakovania ¹	aortitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			syndróm akútnej respiračnej tiesne ² , pľúcne nežiaduce reakcie (intersticiálna pneumónia, pľúcny edém, pľúcne infiltráty a pľúcna fibróza) hemoptýza	pľúcne krvácanie	
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	nauzea ¹				
Poruchy kože a podkožného tkaniva		kontaktná dermatitída ¹	Sweetov syndróm (akútna febrilná dermatóza) ^{1,2} , kožná vaskulitída ^{1,2}	Stevensov-Johnsonov syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť v kostiach	muskuloskeletálna bolesť (myalgia, artralgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku)			
Poruchy obličiek a močových ciest			glomerulonefritída ²		

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		bolesť v mieste vpichu ¹ , reakcie v mieste aplikácie ¹ , bolesť na hrudi, ktorá nesúvisí so srdcom	reakcie v mieste vpichu ²		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy a alkalickéj fosfatázy ¹ , prechodné zvýšenie LFT pre ALT alebo AST ¹		

¹Pozri časť nižšie "Opis vybraných nežiaducich reakcií".

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

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

Pri použití injektora boli hlásené reakcie v mieste aplikácie (vrátane udalostí, ako je hemorágia, bolesť, diskomfort, podliatina a erytém).

Pri použití injektora bola hlásená kontaktná dermatitída a lokálne kožné reakcie, ako je vyrážka, pruritus a urtikária, čo naznačuje možnú reakciu z precitlivenosti na lepidlo (adhezívnu náplasť).

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

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

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

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

Zaznamenali sa časté prípady trombocytopénie.

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

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Ľudský faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) je glykoproteín, ktorý reguluje produkciu a uvoľňovanie neutrofilov z kostnej drene. Pegfilgrastim je kovalentný konjugát rekombinantného ľudského G-CSF (r-metHuG-CSF) a jednej 20 kd molekuly polyetylén glykolu (PEG). Pegfilgrastim je vzhľadom na znížený renálny klírens trvácnejšou formou filgrastimu. Mechanizmus účinku pegfilgrastimu a filgrastimu sa ukázal byť identický a vedie k značnému zvýšeniu počtu periférnych krvných neutrofilov do 24 hodín, s miernym nárastom hladiny monocytov a/alebo lymfocytov. Podobne ako v prípade filgrastimu, neutrofily produkované ako odpoveď na pegfilgrastim vykazujú normálne alebo silnejšie funkcie ako bolo demonštrované v testoch chemotaktických a fagocytárných funkcií. Ako aj ostatné hematopoetické rastové faktory, *in vitro* vykazuje G-CSF stimulujúce vlastnosti na ľudské endotelálne bunky. G-CSF môže *in vitro* podporovať rast myeloidných buniek, vrátane malígnych. Podobné efekty možno *in vitro* pozorovať na niektorých nemyeloidných bunkách.

V dvoch randomizovaných, dvojito slepých, pivotných štúdiách s pacientmi užívajúcimi myelosupresívnu chemoterapiu doxorubicínu a docetaxelu, znížilo podávanie pegfilgrastimu jedenkrát počas cyklu trvanie neutropénie a výskyt febrilnej neutropénie podobne, ako to bolo pozorované v prípade denného podávania filgrastimu (stredná hodnota 11 denných podaní). V prípade neprítomnosti podpory rastového faktora viedlo toto obmedzenie k stredne dlho trvajúcej (5 až 7 dní) neutropénii stupňa 4 a 30 – 40 % výskytu febrilnej neutropénie. V jednej štúdii (n = 157), kde bola podávaná stála dávka 6 mg pegfilgrastimu, sa v skupine s pegfilgrastimom stredná dĺžka trvania neutropénie stupňa 4 pohybovala na úrovni 1,8 dňa v porovnaní s 1,6 dňa v skupine s filgrastimom (rozdiel 0,23 dňa, 95 % interval spoľahlivosti –0,15, 0,63). Počas celej štúdie bol nárast febrilnej neutropénie 13 % u

pacientov liečených pegfilgrastimom v porovnaní s 20 % u pacientov liečených filgrastimom (rozdiel 7 %, 95 % interval spoľahlivosti -19 %, 5 %). V druhej štúdií (n = 310), kde bola podávaná dávka upravená podľa hmotnosti (100 mikrogramov/kg), v skupine s pegfilgrastimom bola stredná dĺžka trvania neutropénie stupňa 4 1,7 dňa v porovnaní s 1,8 dňa v skupine s filgrastimom (rozdiel 0,03 dňa, 95 % interval spoľahlivosti -0,36, 0,30). Celkový nárast febrilnej neutropénie bol 9 % u pacientov liečených pegfilgrastimom v porovnaní s 18 % u pacientov liečených filgrastimom (rozdiel 9 %, 95 % interval spoľahlivosti -16,8 %, -1,1 %).

V placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdií u pacientok s rakovinou prsníka bol hodnotený účinok pegfilgrastimu na ovplyvnenie incidencie febrilnej neutropénie po podávaní chemoterapeutického režimu s 10 – 20 % rizikom vzniku febrilnej neutropénie (docetaxel 100 mg/m² každé 3 týždne počas 4 cyklov). 928 pacientok bolo randomizovaných do skupiny dostávajúcej jednorazovú dávku pegfilgrastimu alebo placeba približne 24 hodín (deň 2) po chemoterapii v každom cykle. Incidencia febrilnej neutropénie bola nižšia u pacientok randomizovaných do skupiny dostávajúcej pegfilgrastim v porovnaní s placebom (1 % verus 17 %, p < 0,001). Výskyt hospitalizácie a podanie i.v. antiinfektív v súvislosti s klinickou diagnózou febrilnej neutropénie bol nižší v skupine pacientok s pegfilgrastimom v porovnaní s placebom (1 % verus 14 %, p < 0,001; a 2 % verus 10 %, p < 0,001).

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

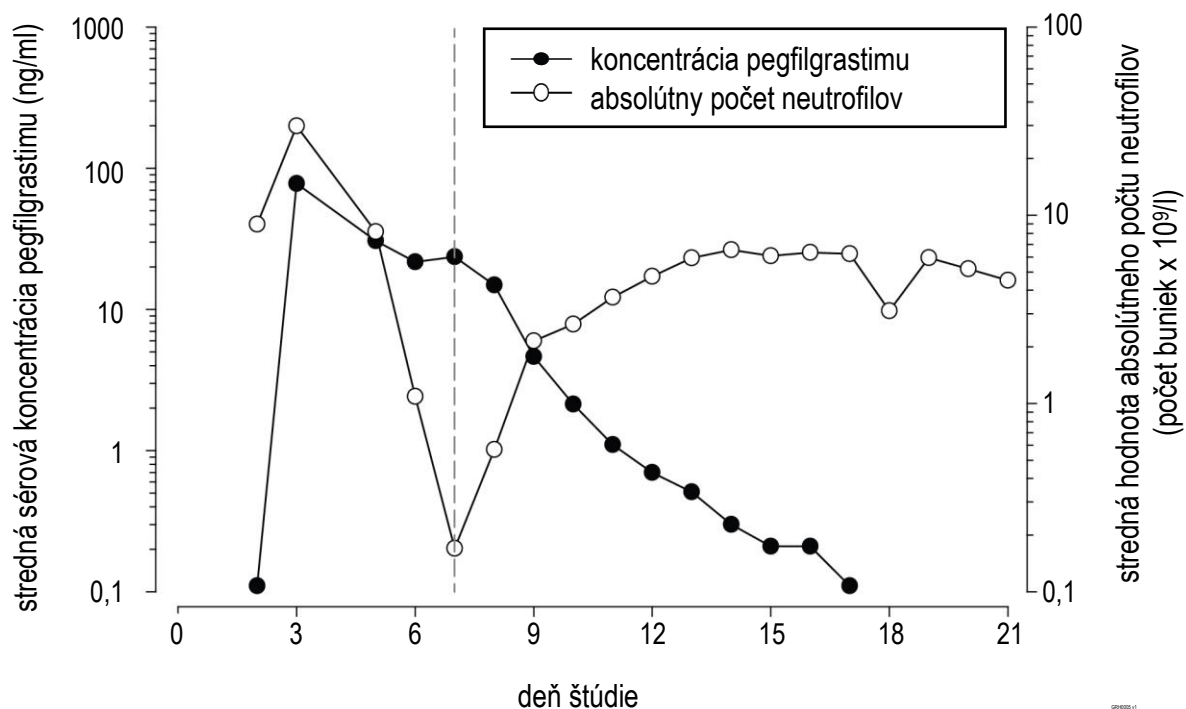
V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy II (n = 37) s pediatrickými pacientmi so sarkómom, ktorí dostávali 100 mikrogramov/kg pegfilgrastimu po prvom cykle chemoterapie vinkristínom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (VAdriaC/IE), sa pozorovalo dlhšie trvanie závažnej neutropénie (neutrofily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

V randomizovanej štúdií fázy I (n = 253) s jednorazovou dávkou a s paralelnými skupinami, ktorá sa vykonávala u zdravých jedincov, bola expozícia (profily stredných sérových koncentrácií a času) pegfilgrastimu podaného manuálnou injekciou a pomocou injektora porovnateľná. Rýchlosť (c_{max}) a rozsah (AUC_{0-inf}) absorpcie pegfilgrastimu podaného pomocou injektora boli podobné ako pri manuálnom podaní naplnenej injekčnej striekačky. Pomery geometrických priemerov najmenších štvorcov (90 % IS) (injektor oproti manuálnej injekcii) boli 0,97 (0,83; 1,14) pre c_{max} a 1,00 (0,84; 1,20) pre AUC_{0-inf} v rámci vopred stanoveného limitu bioekvivalencie 0,80 až 1,25 a stanovenej bioekvivalencie medzi týmito dvoma metódami podania jednorazovej 6 mg dávky pegfilgrastimu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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



Vzhľadom na neutrofilmi sprostredkovaný mechanizmus klírens sa vplyv poruchy funkcie obličiek a pečene na farmakokinetiku pegfilgrastimu nepredpokladá. V otvorenej štúdií (n = 31) s použitím rovnakej dávky pegfilgrastimu nemal rôzny stupeň poškodenia funkcie obličiek, vrátane konečného štádia ochorenia obličiek (ESRD), žiaden vplyv na farmakokinetiku pegfilgrastimu.

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

octan sodný*
sorbitol (E420)
polysorbát 20
voda na injekciu

*Octan sodný vzniká titráciou ľadovej kyseliny octovej hydroxidom sodným.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Neulastu možno vystaviť izbovej teplote (do 30 °C) na jedno obdobie maximálne do 72 hodín. Neulasta ponechaná pri izbovej teplote po dobu dlhšie ako 72 hodín musí byť zlikvidovaná.

Naplnenú injekčnú striekačku na použitie s injektorom možno vystaviť izbovej teplote maximálne 36 hodín pred naplnením injektora.

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

Obal uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I), s gumovým uzáverom, ihlou z nehrdzavejúcej ocele a krytom ihly s automatickým chráničom ihly alebo bez neho.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje sušený prírodný kaučuk (derivát latexu) (pozri časť 4.4).

Injektor na telo: dráha pre tekutinu je zhotovená z polypropylénu, cyklického olefinového kopolyméru, silikónového kaučuku a fluórovaného etylénu-propylénu (FEP), s ihlou hrúbky 28 G z nehrdzavejúcej ocele. Injektor obsahuje tri batérie z oxidu strieborného vrátane lepiacej náplasti vyrobenej z netkanej polyesterovej pásky, na ktorej je nanosené polyakrylátové lepidlo.

Každá naplnená injekčná striekačka na manuálne podanie obsahuje 0,6 ml injekčného roztoku.
Každá naplnená injekčná striekačka na použitie s injektorom obsahuje 0,64 ml injekčného roztoku.
Balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku v blistrovom alebo neblistrovom balení.
Balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku v blistrovom balení s pribaleným injektorom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Injektor sa musí použiť iba s naplnenou injekčnou striekačkou Neulasta pribalenou v škatuli. Naplnená injekčná striekačka Neulasta na manuálne podanie sa nesmie použiť s injektorom.

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

Pri podávaní pomocou injekčnej striekačky na manuálne podanie nechajte pred aplikáciou naplnenú injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/02/227/001 - blistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/02/227/002 - neblistrové balenie (1 striekačka)
EU/1/02/227/004 - blistrové balenie s chráničom ihly (1 striekačka)
EU/1/02/227/005 - blistrové balenie (1 striekačka) s injektorom na telo v blistri

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. augusta 2002
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

november 2019

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