

АНЕКС I

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ПРОИЗВОД



Handwritten signature in black ink, appearing to be "Lij".

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Неуластим 6 mg раствор за инјектирање.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој наполнет шприц содржи 6 mg pegfilgrastim* во 0.6 ml раствор за инјектирање. Концентрацијата е 10 mg/ml базирано само на протеини**.

*Произведено во клетките на *Escherichia coli* со рекомбинантна ДНК технологија и проследено со конјугација со полиетилен гликол (ПЕГ).

** Концентрацијата е 20 mg/ml ако се вклучи и делот на ПЕГ.

Потенцијата на овој производ не треба да се споредува со потенцијата на друг пегилиран или не-пегилиран протеин од иста терапевтска класа. За повеќе информации, видете во делот 5.1

Експципиенс(и) со познат ефект:

Секој наполнет шприц содржи 30 mg сорбитол (E420)

Секој наполнет шприц содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум (видете дел 4.4).

За целата листа на експципиенси, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Бистар, безбоен раствор за инјектирање.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1 Терапевтски индикации

Редукција на времетраењето на неутропенијата и инциденцата на фебрилна неутропенија кај возрасни пациенти третирани со цитотоксична хемотерапија за малигнитети (со исклучок на хронична миелоидна леукемија и миелодиспластични синдроми).

4.2 Дозирање и начин на администрација

Терапијата со Неуластим треба да се започне и да биде под надзор на доктор со искуство во онкологијата и/или хематологијата.

Дозирање

Се препорачува една доза од 6 mg (еден наполнет шприц) Неуластим за секој хемотерапевтски циклус, дадена најмалку 24 часа по цитотоксичната хемотерапија.

Метод на администрација

Неуластим се инјектира субкутано. Инјекциите треба да се ставаат во бутот, абдоменот или надлактицата. За инструкции за ракување со медицинскиот производ пред администрација, видете дел 6.6.



Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Неуластим кај деца не е се уште воспоставена. Досега достапните податоци се опишани во деловите 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направат препораки за дозирање.

Пациенти со бубрежно оштетување

Не се препорачува промена во дозниот режим кај пациенти со бубрежно оштетување, вклучувајќи ги и оние во последен стадиум на бубрежна болест.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост кон активната супстанција или кон некој од ексципиентите.

4.4 Посебни предупредувања и претпазливост за употреба

Ограничените клинички податоци укажуваат на тоа дека ефектот врз времето на закрепнување од тешка неутропенија помеѓу pegfilgrastim и filgrastim е споредлив кај пациенти кај кои постои *de novo* акутна миелоидна леукемија (видете дел 5.1). Сепак, кај акутна миелоидна леукемија (АМЛ) сеуште не се утврдени долготрајните ефекти. Од овие причини, кај оваа група на пациенти, лекот треба да се дава со внимание.

Факторот на стимулирање на гранулоцитните колонии може да поттикне раст на миелоидни клетки *in vitro*, а слични ефекти можат да се забележат и врз некои не-миелоидни клетки *in vitro*.

Безбедноста и ефикасноста на Неуластим не се истражувани кај пациенти со миелодиспластичен синдром, хронична миелогена леукемија и кај пациенти со секундарна акутна миелоидна леукемија (АМЛ); поради тоа, лекот не треба да се употребува кај овие пациенти. Особено внимание треба да се обрне за да се направи разлика помеѓу дијагнозата бласт трансформација кај хронична миелоидна леукемија од акутна миелоидна леукемија.

Безбедноста и ефикасноста од администрирање на Неуластим кај новозаболени пациенти АМЛ на возраст < 55 години со цитогенетичка вредност t(15;17) сèште не е утврдена.

Безбедноста и ефикасноста на Неуластим не е утврдена и кај пациенти кои примаат високи дози на хемотерапија. Овој медицински производ не треба да се употребува за зголемување на дозата на цитотоксичната хемотерапија надвор од воспоставениот дозен режим.

Белодробни несакани реакции

Биле пријавени невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) белодробни несакани реакции, воглавно интерстицијална пневмонија, по G-CSF администрацијата. Пациенти со неодамнешна историја на белодробни инфилтрати или пневмонија може да се со повисок ризик (видете дел 4.8).

Почетокот на белодробни знаци како што е кашлица, треска и диспнеа поврзани со радиолошки знаци за белодробни инфилтрати и влошување на белодробната функција заедно со зголемување на бројот на неутрофилите, може да се прелиминарни знаци на *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*. Во вакви случаи, за кои одлучува докторот, треба да се прекине со Неуластим и да се даде соодветен третман (видете дел 4.8).

Гломерулонефритис

Кај пациенти кои примале filgrastim и pegfilgrastim, бил пријавен гломерулонефритис. Генерално, реакциите од гломерулонефритис се повлекле со намалување на дозата или со повлекување на filgrastim и pegfilgrastim. Се препорачува мониторирање на уринализи.



Синдром на капиларно протекување

Бил пријавен синдром на капиларно протекување по администрација на фактор на стимулирање на гранулоцитните колонии и се карактеризира со хипотензија, хипоалбуминемија, едем и хемоконцентрација. Пациенти кои развиле симптоми на синдром на капиларно протекување треба внимателно да се следат и да примаат стандарден симптоматски третман, што може да вклучува и потреба од интензивна нега (видете дел 4.8).

Спленомегалија и спленична руптура

По администрација на pegfilgrastim биле пријавени невообичаени но генерално асимптоматични случаи на спленомегалија и невообичаени случаи на спленална руптура, вклучувајќи и некои фатални случаи (видете дел 4.8). Затоа, големината на слезената треба внимателно да се следи (пр. клинички преглед, ултразвук). Кај пациенти кои се жалат на болка во левиот горен дел од абдоменот или врвот на рамото, треба да се земе во предвид дијагноза за спленална руптура.

Тромбоцитопенија и анемија

Терапија само со Неуластим не исклучува тромбоцитопенија или анемија поради тоа што полната доза на миелосупресивна хемотерапија се задржува на планираниот распоред. Се препорачува редовна контрола на бројот на тромбоцитите и вредноста на хематокритот. Посебно внимание е потребно кога се администрира единечна или комбинација на хемотерапевтски агенси кои се познати по тоа што предизвикуваат тешка тромбоцитопенија.

Српеста анемија

Кај пациенти со особини на српести клетки или заболени од српеста анемија, при терапија со pegfilgrastim забележани се кризи во болеста (видете дел 4.8). Лекарите треба да бидат внимателни кога го препишуваат Неуластим кај пациенти со особини на српести клетки или заболени од српеста анемија, треба да се следат соодветните клинички параметри и лабораториски статус и да бидат внимателни за можна поврзаност на овој лек со зголемување на слезената и васко-оклузивна криза.

Леукоцитоза

Број на бели крвни клетки (БКК) од $100 \times 10^9/l$ или повисоки е забележан во помалку од 1% од случаите на пациенти кои примале Неуластим. Не се пријавени несакани ефекти кои би биле директно поврзани со ова ниво на леукоцитоза. Вакво зголемување на бројот на белите крвни клетки било минливо, типично забележано 24 до 48 часа по администрирање на лекот и е во согласност со фармакодинамските ефекти на на овој лек. Во согласност со клиничките ефекти и потенцијалот за леукоцитоза, бројот на БКК треба да се одредува во редовни интервали за време на терапијата. Ако бројот на леукоцити надмине $50 \times 10^9/l$ по очекуваниот надр, овој лек треба веднаш да се прекине.

Преосетливост

Кај пациенти третирани со Неуластим биле пријавени знаци на преосетливост вклучувајќи анафилактични реакции, кои се појавуваат во почетокот или последователниот третман. Кај пациенти со клинички значителна преосетливост треба перманентно да се прекине Неуластим. Не администрирајте Неуластим кај пациенти со историја на преосетливост кон pegfilgrastim или filgrastim. Ако се појават сериозни алергиски реакции, треба да се администрира соодветна терапија, со внимателно следење на пациентот во тек на неколку дена.



Имуногеничност

Како и со останатите терапевтски протеини, постои потенцијал за имуногеничност. Степенот на генерирање на антитела против pegfilgrastim е генерално низок. Врзувачките антитела се појавуваат како што се очекува со сите биолошки препарати; сепак, до сега не биле поврзани со неутрализирачка активност.

Безбедноста и ефикасноста на Неуластим за мобилизација на крвни прогениторски клетки кај пациенти или здрави донори не биле адекватно евалуирани.

Заштитната капа на иглата на наполнетиот шприц содржи сува природна гума (дериват на латекс), што може да предизвика алергиски реакции.

Зголемената хематопоемска активност на коскената срж како одговор на терапијата со факторот за раст била поврзана со транзитни позитивни наоди за коскената слика. Ова треба да се земе во обзир кога се интерпретираат наодите за коскената слика.

Неуластим содржи сорбитол. Пациенти со ретки наследни проблеми за нетолеранција на фруктозата, не треба да го употребуваат овој лек.

Неуластим содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум на 6 mg доза, т.е. есенцијално 'без натриум'.

За да се подобри следливоста на факторите на стимулација на гранулоцитната колонија (G-CSFs), името на администрираниот производ треба јасно да се забележи на досието на пациентот.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракции

Како резултат на потенцијалната чувствителност на миелоидните клетки кои брзо се размножуваат во однос на цитотоксичната хемотерапија, Неуластим треба да се администрира приближно 24 часа по администрирањето на цитотоксична хемотерапија. Во клинички студии, Неуластим бил безбедно администриран 14 дена пред хемотерапија. Истовремена употреба на Неуластим со друг хемотерапевтик сеуште не е проценувана кај пациенти. Кај животни, истовремено администрирање на Неуластим и 5-fluorouracil (5-FU) или други антиметаболити покажале потенцијална миелосупресија.

Можни интеракции со останати хематопоемски фактори на раст и цитокини не биле посебно истражувани во клинички студии.

Потенцијалот за интеракција со литиум, кој исто така го потпомага ослободувањето на неутрофили не бил посебно истражуван. Не постои доказ дека таков вид на интеракција би бил штетен.

Безбедноста и ефикасноста на Неуластим не била истражувана кај пациенти кои примаат хемотерапија поврзана со одложена миелосупресија, пример: нитрозоуреа.

Специфични студии за интеракции или метаболизам не се спроведени, сепак, клиничките студии не укажуваат на интеракција помеѓу Неуластим и било кој друг лек.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

Не постојат или има ограничени податоци за употреба на pegfilgrastim кај бремени жени. Студиите спроведени врз животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Неуластим не се препорачува во тек на бременост и кај жени со потенцијал за забременување кои не користат контрацепција.



Жени кои забремениле за време на третманот со Неуластим, се советуваат да се вклучат во програмата на Амген за следење на бременоста. Контакт податоците се дадени во делот 6 од Упатството за пациенти.

Доење

Постојат недоволни информации за излучувањето на Неуластим/метаболити во човечкото млеко, така да ризикот за новороденото/бебето не може да се исклучи. Треба да се одлучи дали ќе се прекине со доењето или ќе се прекине/одложи со терапијата со Неуластим, земајќи ја во обзир користа за детето од доењето и користа на мајката од терапијата.

Жени кои дојат за време на терапијата со Неуластим се советуваат да се вклучат во програмата на Амген за следење на доењето. Контакт податоците се дадени во делот 6 од Упатството за пациенти.

Фертилитет

Pegfilgrastim не влијае на репродуктивниот перформанс или фертилитетот кај машки или женски стаорци при кумулативни неделни дози, приближно 6 до 9 пати повисоки од препорачаната доза за луѓе (базирано на телесна површина) (видете дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Неуластим нема или има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани ефекти

Збиен извештај за безбедносниот профил

Најчесто пријавувани несакани реакции биле болка во коските (многу често $\geq 1/10$) и мускулоскелетна болка (често). Коскената болка била генерално од благ до умерен интензитет, минлива и можела да се контролира со стандардни аналгетици кај повеќето пациенти.

Реакциите на преосетливост, вклучувајќи кожен осип, уртикарија, ангиоедем, диспнеа, еритема, црвенило и хипотензија се појавиле на почетокот или при последователниот третман со Неуластим (невообичаено $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$). Кај пациенти кои примаат Неуластим може да се појават сериозни алергиски реакции, вклучувајќи анафилакса (невообичаено) (видете дел 4.4).

Кај пациенти со канцер кои подлежат на хемотерапија, а по администрација на фактор за стимулација на гранулоцитната колонија, бил пријавуван синдром на капиларно протекување како невообичаен, кој може да биде живото-загрозувачки ако третманот се одолжи ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); видете дел 4.4 и дел “Опис на селектирани несакани реакции” подолу.

Спленомегалијата, вообичаено асимптоматична е невообичаена.

По администрација на pegfilgrastim, невообичаено е пријавувана и спленална руптура, вклучувајќи и некои фатални случаи (видете дел 4.4).

Биле пријавувани и невообичаени белодробни несакани реакции, вклучувајќи и интерстицијална пневмонија, белодробен едем, белодробни инфилтрати и белодробна фиброза. Невообичаено, случаите резултирале со респираторна инсуфициенција или *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*, што може да е фатално (видете дел 4.4).



Кај пациенти со особини на српести клетки или заболени од српеста анемија, забележани се кризи во болеста (невообичаени кај пациенти со српеста анемија) (видете дел 4.4).

Табеларен збирен извештај за несаканите реакции

Податоците во табелата подолу ги опишуваат несаканите реакции пријавувани од клинички студии и при спонтано пријавување. Со секое групирање на фреквенцијата, несаканите ефекти се прикажани по редослед на опаѓачка сериозност.

MedDRA систем орган класификација	Несакани реакции				
	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Многу ретки ($< 1/10,000$)
Пореметувања на крвта и лимфниот систем		Тромбоцитопенија ¹ Леукоцитоза ¹	Криза на српести клетки ² ; Спленомегалија ² ; Спленална руптура ²		
Пореметувања на имуниот систем			Реакции на преосетливост; Анафилакса		
Пореметувања на метаболизмот и исхраната			Покачување на уричната киселина		
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка ¹				
Васкуларни пореметувања			Синдром на капиларно протекување ¹		
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања			<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> ² ; Белодробни несакани реакции (интерстицијална пневмонија, белодробен едем, белодробни инфилтрати и белодробна фиброза)		
Гастроинтестинални пореметувања	Наузеа ¹				
Пореметувања на кожата и подкожното ткиво			Sweet-ов синдром (акутна фебрилна дерматоза) ^{1,2} ; Кожен васкулитис ^{1,2}		
Пореметувања на мускулоскелетното и сврзно ткиво	Коскена болка	Мускулоскелетна болка (мијалгија, артралгија, екстремна болка, болка во грбот, мускуло-скелетна болка, болка во вратот)			
Генерални пореметувања и состојби на местото на администрација		Болка на местото на инјектирање ¹ Не-кардијална болка во градниот кош	Реакции на местото на инјектирање ²		



MedDRA систем орган класификација	Несакани реакции				
	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Многу ретки ($< 1/10,000$)
Истражувања			Покачување на лактат дехидрогеназа и алкална фосфатаза ¹ ; Минливо покачување на LFT's за ALT или AST ¹		
Ренални и уринарни пореметувања			Гломерулонефритис ²		

¹ Видете во делот “Опис на селектирани несакани реакции” подолу.

² Оваа несакана реакција била идентификувана од пост-маркетиншкото следење но не била забележана во рандомизирани, контролирани клинички студии кај возрасни. Категоријата за зачестеност била одредена од статистичката пресметка базирано од 1576 пациенти кои примале Неуластим во девет рандомизирани клинички студии.

Опис на селектираните несакани реакции

Биле пријавени невообичаени случаи на Sweet-ов синдром, иако во некои случаи може да играат улога основните хематолошки малигнитети.

Кај пациенти третирани со Неуластим биле пријавени невообичаени случаи на кожен васкулитис. Механизмот на васкулитисот кај пациенти кои примиле Неуластим е непознат.

При почетниот или последователен третман со Неуластим, се појавиле реакции на местото на инјектирање, вклучувајќи еритема на местото на инјектирање (невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)) како и болка на местото на инјектирање (чести реакции $\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Биле пријавени чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) случаи на леукоцитоза (Број на Бели Крвни Клетки [БКК] $> 100 \times 10^9/l$) (видете дел 4.4).

Реверзибилно, благо до умерено покачување на уричната киселина и алкалната фосфатаза, без поврзани клинички ефекти, било невообичаено; реверзибилно, благо до умерено покачување на лактат дехидрогеназа, без поврзани клинички ефекти, било невообичаено кај пациенти кои примиле Неуластим по цитотоксична терапија.

Често биле забележани наузеа и главоболки кај пациенти кои примале хемотерапија.

Невообичаено покачување на тестовите за црнодробна функција (LFTs) за ALT (аланин аминотрансфераза) или AST (аспартат аминотрансфераза), било забележано кај пациенти по примање на pegfilgrastim по цитотоксична терапија. Овие покачувања се минливи и се враќаат во нормала.

Биле пријавени и чести случаи на тромбоцитопенија.

Во пост-маркетиншкото следење со употребата на факторот за стимулирање на гранулоцитната колонија, бил пријавен синдром на капиларно протекување. Ова генерално се појавувало кај пациенти со напредни малигни болести, сепса, оние кои користеле повеќе хемотерапевтски медикаменти или кои биле подложени на афереза (видете дел 4.4).



Педијатриска популација

Искуството кај деца е ограничено. Била забележана повисока фреквенција на сериозни несакани реакции кај помали деца на возраст од 0-5 години (92%) споредено со постари деца на возраст од 6-11 и 12-21 години соодветно (80% и 67%) и возрасни. Најчесто пријавувани несакани реакции биле болки во коските (видете дел 5.1 и 5.2).

Пријавување на несакани реакции

Пријавувањето на несакани реакции по добивање на одобрение за пуштање во промет е важно. Со тоа се обезбедува континуирано следење на односот ризик/бенефит од медицинскиот производ.

4.9 Презодирање

Поединечни дози од 300 µg/kg биле администрирани субкутано на ограничен број на здрави волонтери и пациенти со не-ситноклеточен белодробен канцер без сериозни несакани реакции. Несаканите реакции биле слични како кај оние субјекти кои примале пониски дози pegfilgrastim.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: имуностимуланси, фактор на стимулирање колонија; АТЦ код: L03AA13

Хуманиот стимулирачки фактор на гранулоцитните колонии (G-CSF) е гликопротеин, кој го регулира создавањето и ослободувањето на неутрофили од коскената срцевина. Pegfilgrastim е ковалентен конјугат на рекомбинантниот хуман G-CSF (r-metHuG-CSF) со една молекула на полиетилен гликол (PEG) 20 kD. Pegfilgrastim е форма на filgrastim со продолжено делување како резултат на намален бубрежен клиренс. Се покажало дека pegfilgrastim и filgrastim имаат идентични начини на делување, предизвикувајќи значителен пораст на бројот на неутрофилите во тек на 24 часа, придружено со незначителни зголемувања на бројот на моноцити и/или лимфоцити. Слично на filgrastim, неутрофилите кои се создаваат како одговор на pegfilgrastim покажуваат нормална или зголемена функција како што е покажано со тестовите на хемотактичната и фагоцитната функција. Како и во случајот со другите хематопоеетски фактори на раст, G-CSF покажал *in vitro* стимулирачки својства врз хуманите ендотелијални клетки. G-CSF може да го зголеми растот на миелоидните клетки, вклучувајќи ги малигните клетки, *in vitro* и слични ефекти може да се видат кај некои не-миелоидни клетки *in vitro*.

Во две рандомизирани, двојно слепи, пивот студии кај пациенти во високо ризична фаза II – IV на карцином на дојка кои биле подложени на миелосупресивна хемотерапија која се состоела од doxorubicin и docetaxel, употребата на pegfilgrastim, како единечна доза во еден циклус на хемотерапија, го намалила траењето на неутропенија и инциденцата на фебрилна неутропенија слично како и во случајот на дневно администрирање на filgrastim (просечно 11 дневни администрирања). Во отсуство на поткрепата на факторот за раст, забележано е дека оваа терапија резултира со просечно траење на неутропенија од степен 4 на 5 до 7 дена и 30-40% инциденца на фебрилна неутропенија. Во првата студија (n=157), која користела фиксна доза на pegfilgrastim од 6 mg, просечното траење на неутропенија од степен 4 кај групата третирана со pegfilgrastim била 1.8 дена во споредба со 1.6 кај групата која била под терапија со filgrastim (разлика 0.23 дена, 95% CI -0.15, 0.63). Во тек на целата студија, застапеноста на фебрилна неутропенија била 13% кај пациенти третирани со pegfilgrastim во споредба со 20% кај пациентите третирани со filgrastim (разлика -7%, 95% CI од -19%, 5%). Во втората студија (n=310), во која се користеле дози прилагодени според тежината (100 µg /kg), просекот на траење на неутропенија од степен 4 за групата третирана со pegfilgrastim била 1.7 дена, во



споредба со 1.8 дена во групата третирана со filgrastim (разлика 0.03 дена, 95% CI -0.36, 0.30). Вкупната застапеност на фебрилна неутропенија била 9% од пациентите третирани со pegfilgrastim и 18% од пациентите третирани со filgrastim (разлика 9%, 95% CI -16.8%, -1.1%).

Во плацебо-контролираната, двојно слепа студија кај пациенти со канцер на дојка, влијанието на pegfilgrastim врз инциденцата на фебрилна неутропенија било проценувано по администрирање на хемотерапевтски режим поврзан со фебрилна неутропенија при степен од 10-20% (docetaxel 100 mg/m² секои 3 недели во тек на 4 циклуси). Во оваа студија, 928 пациенти биле рандомизирани да примаат или единечна доза на pegfilgrastim или плацебо приближно 24 часа (односно на вториот ден) по хемотерапијата во секој циклус. Инциденцата на фебрилна неутропенија била пониска кај пациентите рандомизирани да примаат pegfilgrastim во споредба со плацебо (1% наспроти 17%, $p < 0.001$, соодветно). Инциденцата на хоспитализација и IV-анти-инфективна употреба поврзана со клиничка дијагноза на фебрилна неутропенија била пониска во групата третирана со pegfilgrastim во споредба со плацебо (1% наспроти 14%, $p < 0.001$; и 2% наспроти 10%, $p < 0.001$ соодветно).

Мала ($n=83$), фаза II, рандомизирана, двојно слепа студија кај пациенти кои примале хемотерапија против *de novo* акутна миелоидна леукемија го споредувала pegfilgrastim (единечна доза од 6 mg) со filgrastim, администриран во текот на воведната хемотерапија. Средното време на опоравување од тешка неутропенија било проценето дека е 22 дена во двете групи. Долготрајниот ефект не бил предмет на истражување (види дел 4.4).

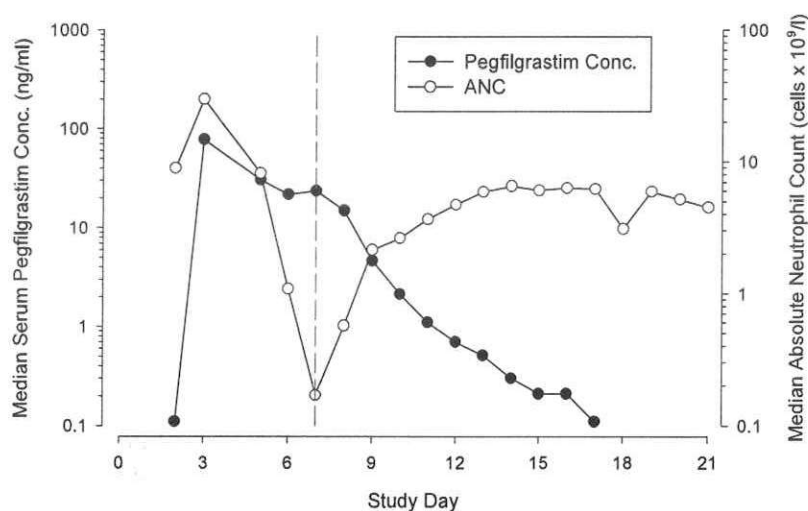
Во фаза II ($n=37$) мултицентрична, рандомизирана, отворена студија кај педијатриски пациенти со сарком кои примале 100 µg/kg pegfilgrastim по еден циклус на хемотерапија со vincristine, doxorubicin и cyclophosphamide (VAdriaC/IE), било забележана подолго времетраење на тешка неутропенија (неутрофили $< 0.5 \times 10^9$) и тоа забележана кај помали деца на возраст од 0-5 години (8.9 дена) споредено со постари деца на возраст од 6-11 години и 12-21 година (6 дена и 3.7 дена, соодветно) и кај возрасни. Дополнително повидока инциденца на фебрилна неутропенија била забележана кај помали деца на возраст од 0-5 години (75%) споредено со постари деца на возраст од 6-11 години и 12-21 година (70% и 33%, соодветно) и кај возрасни (видете дел 4.8 и 5.2).

5.2 Фармакокинетски особини

По единечна субкутана доза на pegfilgrastim, пикот на серумската концентрација на pegfilgrastim се јавува помеѓу 16 и 120 часа од дозирањето и серумските концентрации на pegfilgrastim се одржуваат за време на периодот на неутропенијата по миелосупресивна хемотерапија. Елиминацијата на pegfilgrastim е нелинеарна во однос на дозата; серумскиот клиренс на pegfilgrastim се намалува со зголемување на дозата. Изгледа дека pegfilgrastim главно се елиминира со неутрофилен клиренс, кој се заситува при повисоки дози. Согласно само-регулирачкиот клиренс механизам, серумската концентрација на pegfilgrastim рапидно се намалува со почетокот на опоравувањето на неутрофилите (види Слика 1).



Слика 1. Профил на средната pegfilgrastim серумска концентрација и апсолутен број на неутрофили (АБН) кај пациенти третирани со хемотерапија по единечна 6 mg инјекција



Како резултат на механизмот на клиренс посредуван од неутрофили, не се очекува фармакокинетиката на pegfilgrastim да биде засегната од ослабување на функцијата на бубрезите или црниот дроб. Во отворена студија со единечна доза ($n = 31$) разните стадиуми на ренално оштетување, вклучувајќи краен стадиум на ренална болест, немале влијание на фармакокинетиката на pegfilgrastim.

Постари пациенти

Ограничен број на податоци укажуваат на тоа дека фармакокинетиката на pegfilgrastim кај постари лица (> 65 years) е слична на онаа кај возрасни.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на pegfilgrastim била истражувана кај 37 педијатриски пациенти со сарком, кои примиле 100 $\mu\text{g/kg}$ pegfilgrastim по завршување на VAdriaC/IE хемотерапија. Најмладата возрасна група (0-5 години) имала повисока средна изложеност на pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ Стандардна Девијација) ($47.9 \pm 22.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) отколку кај постари деца на возраст од 6-11 години и 12-21 години ($22.0 \pm 13.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $29.3 \pm 23.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, соодветно) (видете дел 5.1). Со исклучок на најмладата возрасна група (0-5 години), средното AUC кај педијатриски субјекти се покажало слично на она кај возрасни пациенти со повисок ризик стадиум II-IV канцер на дојки и кои примиле 100 $\mu\text{g/kg}$ pegfilgrastim по завршување на doxorubicin/docetaxel (видете дел 4.8 и 5.1).

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци од конвенционални студии на токсичност на повторени дози откриле очекувани фармаколошки ефекти вклучувајќи зголемен број на леукоцити, миелоидна хиперплазија на коскената срцевина, екстрамедуларна хематопоеза и зголемување на слезената.

Не се забележани несакани ефекти кај потомците на скотни стаорци на кои субкутано им бил администриран pegfilgrastim, но кај зајаци се покажало дека pegfilgrastim предизвикува ембрио/фетална токсичност (загуба на ембрионот) при кумулативни дози приближно 4 пати од препорачаната човечка доза кои не биле забележани кај скотни зајаци кои биле изложени на препорачаната човечка доза. Во студии изведени врз стаорци, се покажало дека pegfilgrastim може да ја премине плацентата. Студиите кај стаорци индицираат дека pegfilgrastim даден субкутано нема влијание врз репродуктивниот перформанс, фертилитетот, естрадиолниот



циклас, деновите помеѓу парењето и коитусот и интраутериното преживување. Релевантноста на овие наоди кај луѓе не е позната.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум ацетат*
Сорбитол (E420)
Полисорбат 20
Вода за инјекции

*Натриум ацетатот е формиран преку титрирање на глацијална оцетна киселина со натриум хидроксид.

6.2 Инкомпатибилија

Овој медицински производ не треба да се меша со останати медицински производи, посебно со раствори на натриум хлорид.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Посебни предупредувања на чување

Да се чува во фрижидер ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Неуластим може да биде изложен на собна температура (не повисока од 30°C) најдолго за единствен период од 72 часа. Неуластим кој бил оставен на собна температура подолго од 72 часа треба да се исфрли.

Да не се замрзнува. Случајно еднократно изложување на температура на замрзнување за период пократок од 24 часа нема несакан ефект врз стабилноста на Неулсатим.

Чувајте го шишето во надворешното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

наполнет шприц (стакло тип I), со гумен затварач и игла од не'рѓосувачки челик со или без автоматски штитник на иглата.

Капачето на иглата од наполнетиот шприц содржи сува гума од природно потекло (дериват на латекс) (видете дел 4.4).

Секој наполнет шприц содржи 0.6 ml раствор за инјектирање. Пакување со еден наполнет шприц, со или без блистер пакување.

Не сите големини на пакување се на пазарот.

6.6 Посебни предупредувања за ракување и одстранување

Пред администрација, растворот Неуластим треба визуелно да се провери заради присуство на честички. Смее да се инјектира само бистар и безбоен раствор.



Енергично тресење може да предизвика агрегација на pegfilgrastim, правејќи го биолошки неактивен.

Пред инјектирање, оставете го наполнетиот шприц да постигне собна температура.

Неупотребениот производ или отпаден материјал треба да се одстрани согласно локалната регулатива.

7. СОПСТВЕНИК НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Неокор Медика доо
ул. Св. Кирил и Методиј бр. 50
Скопје
Македонија

8. БРОЈ НА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-10734/14 од 02.03.2015

9. ДАТУМ НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА/ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈА

23.12.2005/ 05.04.2011

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Детални информации за овој медицински производ се достапни на веб страната на Европската Медицинска Агенција <http://www.ema.europa.eu>

