

Збирен извештај за особините на лекот

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Tevagrastim ® 300 микрограми/0,5 ml раствор за инјектирање или инфузија /
Теваграстим 300 микрограми/ 0.5 ml раствор за инјектирање или инфузија

Tevagrastim ® 480 микрограми /0,8 ml раствор за инјектирање или инфузија /
Теваграстим 480 микрограми/ 0.8 ml раствор за инјектирање или инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор за инјекција или инфузија содржи 60 милиони интернационални единици (MIU) (600 µg) филграстим.

Tevagrastim® 300 µg/0,5 ml: Еден претходно наполнет шприц содржи 30 MIU (300 µg) филграстим во 0,5 ml раствор за инјекција или инфузија.

Tevagrastim® 480 µg/0,8 ml: Еден претходно наполнет шприц содржи 48 MIU (480 µg) филграстим во 0,8 ml раствор за инјекција или инфузија.

Филграстим (рекомбинантен метионил хуман фактор кој ги стимулира гранулоцитните колонии) се произведува со рекомбинантна ДНК технологија од бактеријата *Escherichia coli K802*.

Експципиенси: 1 ml раствор содржи 50 mg сорбитол.

Сите експципиенси можете да ги видите во поглавје 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање или инфузија
Бистар, безбоен раствор

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Филграстим е индициран за скусување на времетраењето на неутропенијата, за намалување на појавата на фебрилна неутропенија кај пациентите чија малигна болест се третира со цитотоксична терапија (освен хроничната миелоидна леукемија и миелодиспластичен синдром) и за скусување на времетраењето на неутропенијата кај пациентите кои пред трансплантацијата на коскената срцевина примале миелоаблативна терапија, кои се изложени на згоемен ризик од пролонгирана, тешка неутропенија. Сигурноста и ефикасноста на примената на филграстим се слични кај возрасните и кај децата кои примаат цитотоксична хемотерапија.

Филграстим е индициран за мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв.



Долготрајна примена на филграстим е индицирана кај пациенти со тешка конгенитална циклична или идиопатска неутропенија и апсолутен број на неутрофили (ANC) of $\leq 0.5 \times 10^9/L$, кај децата и кај возрасните, со тешки рекурентни инфекции во анамнезата. Долготрајната примена на филграстим е исто така индицирана за зголемување на бројот на неутрофили и за намалување на зачестеноста и скусување на времетраењето на настаните поврзани со инфекции.

Филграстим е индициран за третман на перзистентна неутропенија (ANC помалку или еднакво на $1.0 \times 10^9/L$) или помалку) кај пациенти со ХИВ-инфекција во напреднат стадиум, со цел да се намали ризикот од бактериски инфекции, во оние случаи кога другите можности за третман на неутропенијата не се адекватни.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Посебни услови

Филграстим смее да им се дава на пациентите само во соработка со онколошки центар чии вработени имаат искуство со терапија со факторот кој ги стимулира гранулоцитните колонии (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) во хематологијата, и кој располага со потребните дијагностички средства. Постапките на мобилизација и афереза треба да се спроведуваат во соработка со онколошко-хематолошки центар чии вработени имаат прифатливо искуство во оваа област и во кој можат правилно да се следат хематопоезските прогениторни клетки.

Конвенционална цитотоксична хемотерапија

Препорачана доза на филграстим е 0,5 MIU ($5 \mu g$)/kg/ден. Првата доза на филграстим смее да се даде најрано 24 часа по цитотоксичната терапија. Филграстимот може да се дава секојдневно со субкутани инјекции или во интравенска инфузија во траење од 30 минути, разреден со раствор на гликоза 50 mg/ml (5 %) за инфузија (упатствата за начинот на разредување се наоѓаат во поглавје 6.6).

Во повеќето случаи и се дава предност на субкутаната терапија. Според некои податоци од испитувањата со единечна доза, при интравенска примена може да се скуси времетраењето на дејството на лекот. Клиничкото значење на овој наод во услови на повеќекратно дозирање не е познато. Изборот на начинот на примена треба да зависи од клиничките околности кај секој случај поединечно. Во рандомизирани клинички испитувања давана била субкутана доза од 23 MIU ($230 \mu g/m^2$ /ден) (4,0 до $8,4 \mu g/kg$ /ден). Филграстимот треба да се дава секојдневно, се додека не помине очекуваното намалување на бројот на неутрофилите и додека нивниот број не се нормализира. Се очекува терапијата со филграстим по конвенционалната цитотоксична хемотерапија за цврсти тумори, лимфоми и лимфоцитна леукемија да трае до 14 дена. Неговата примена по индукциона и консолидациона терапија на акутна миелоидна леукемија можеби ќе трае многу подолго (до 38 дена), во зависност од видот, дозата и шемата на применетата цитотоксична хемотерапија.

Кај пациентите кои примаат цитотоксична терапија, 1 до 2 дена по почетокот на примената на филграстим обично доаѓа до привремен пораст на неутрофилите. Но за



да се одржи терапискиот одговор, примената на филграстим не смее да се прекине пред да помине очекуваното намалување на бројот на неутрофили и додека не се нормализира нивниот број. Не се препорачува премногу рано прекинување на терапијата со филграстим, т.е. пред да дојде времето кога се очекува намалувањето на бројот на неутрофили.

Пациенти со пресадена коскена срцевина и претходна миелоаблативна терапија

Препорачана дневна доза на филграстим е 1,0 MIU (10 микрограми)/kg/ден во инфузија која трае 30 минути или 24 часа, или 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден во континуирана субкутана инфузија во траење од 24 часа. Филграстимот треба да се разреди во 20 ml 50 mg/ml (5 %) раствор на гликоза за инфузија (упатствата за начинот на разредување се наоѓаат во поглавје 6.6).

Првата доза на филграстим треба да се даде најрано по 24 часа од примањето на цитотоксичната хемотерапија и во рок од 24 часа по инфузијата на коскената срцевина.

Откако ќе помине најголемото намалување на бројот на неутрофилите, дневната доза на филграстим треба да се титрира во зависност од одговорот на неутрофилите, според долунаведената шема.

Број на неутрофили	Прилагодување на дозата на филграстим
> $1,0 \times 10^9/L$ во тек на 3 последователни дена	Да се намали на 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден
Потоа, ако вкупниот број на неутрофили е > $1,0 \times 10^9/L$ во тек на најмалку 3 последователни дена	Да се прекине терапијата со филграстим
Ако ANC за време на терапијата се намали на < $1,0 \times 10^9/L$, дозата на филграстим треба повторно да се зголеми во согласност со горенаведената шема.	

За мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв кај пациенти кај кои се врши трансплантација на аутологни прогениторни клетки од периферната крв и претходна миелосупресивна и миелоаблативна терапија

Кога се дава сам, препорачана доза на филграстим за мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв е 1,0 MIU (10 микрограми)/kg/ден во континуирана супкутана инфузија во траење од 24 часа, или во поединечна субкутана инјекција еднаш на ден во тек на 5 до 7 последователни дена. За подготвување на инфузија, лекот треба да се разреди во 20 ml 50 mg/ml (5 %) раствор на гликоза за инфузија (упатствата за начинот на разредување се наоѓаат во поглавје 6.6). Време и број на леукофереми: обично се доволни 1-2 леукофереми, на 5-тиот и на 6-тиот ден. Во други околности можеби ќе бидат потребни поголем број леукофереми. Примената на филграстим треба да трае до последната леукофереза.



Препорачана доза на филграстим за мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв по миелосупресивна хемотерапија е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден во субкутани инјекции еднаш на ден, од првиот ден по завршувањето на хемотерапијата, па се додека не помине очекуваното намалување на бројот на неутрофили и додека не се нормализира нивниот број. Леукоферезата треба да се спроведува во периодот во кој АНС ќе порасне од $< 0,5 \times 10^9/L$ на $> 5,0 \times 10^9/L$. Кај пациентите кои не примале екстензивна хемотерапија, често пати е доволна една леукофереза. Во други околности се препорачуваат дополнителни леукоферези.

За мобилизација на прогениторните клетки од периферната крв кај здрави донатори пред трансплантација на алогени прогениторни клетки од периферната крв

За мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв кај здрави донатори, филграстим треба да се дава во доза од 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден субкутано во тек на 4-5 последователни дена. Леукоферезата треба да започне на 5-тиот ден и да продолжи до 6-тиот ден, ако е потребно, за да се соберат 4×10^6 CD34⁺ -клетки/kg телесна тежина на примателот.

Пациенти со тешка хронична неутропенија

Конгенитална неутропенија

Препорачана почетна доза е 1,2 MIU (12 µg)/kg/ден субкутано, во единична или поделена доза.

Идиопатска или циклична неутропенија

Препорачана почетна доза е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден субкутано, во единична или поделена доза.

Прилагодување на дозата

Филграстимот треба да се дава секојдневно, во субкутани инјекции, се додека бројот на неутрофили не ја достигне вредноста од $1,5 \times 10^9/L$ и додека не почне да се одржува на оваа, поголема вредност. Откако ќе се постигне одговор на терапијата, треба да се одреди минималната ефективна доза за одржување на ова ниво на неутрофилите. За одржување на потребниот број на неутрофили неопходна е долготрајна примена на лекот. По една до две недели терапија, почетната доза може двојно да се зголеми или пак да се преполови, зависно од одговорот на пациентот на терапијата. Потоа дозата може индивидуално да се прилагодува секои 1 до 2 недели, со цел бројот на неутрофили да се одржува меѓу $1,5 \times 10^9/L$ и $10 \times 10^9/L$. Кај пациентите со тешки инфекции може да се размислува за побрзо прилагодување на дозата. Во клиничките испитувања, кај 97 % од испитаниците кои покажале одговор на терапијата, комплетен одговор е постигнат при доза од 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден. Долгорочната безбедност на примената на дози поголеми од 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден кај пациенти со тешка хронична неутропенија не е проверена.

Пациенти со ХИВ-инфекција



За корегирање на неутропенијата

Препорачана почетна доза е 0,1 MIU (1 µg)/kg/ден секој ден во субкутана инјекција. Таа може да се титрира до најмногу 0,4 MIU (4 µg)/kg/ден, до постигнување на нормален број на неутрофилите, кој ќе може и да се одржува ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). Во клиничките испитувања > 90 % од испитаниците покажале одговор на овие дози, а медијаната на времето потребно за корегирање на неутропенијата изнесувала 2 дена.

Кај мал број на пациенти (< 10 %) за корегирање на неутропенијата биле неопходни дози до 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден.

За одржување на нормален број на леукоцити

Откако ќе помине неутропенијата, треба да се одреди минималната доза за одржување на нормалниот број на неутрофили. Се препорачува почетно прилагодување на дозата на 30 MIU (300 µg) во субкутана инјекција секој втор ден. Може да се покаже дека за одржување на бројот на неутрофилите на ниво $> 2,0 \times 10^9/L$ е потребно понатамошно прилагодување на дозата, што се одредува врз основа на вкупниот број на неутрофили кај пациентот. Во клиничките испитувања, за одржување на вкупниот број на неутрофили на вредности $> 2,0 \times 10^9/L$ била потребна доза од 30 MIU (300 µg)/ден во тек на 1 до 7 дена неделно, а медијаната на бројот на дози во неделата изнесувала 3. За одржување на ANC на вредности $> 2,0 \times 10^9/L$ кај некои пациенти можеби ќе биде неопходна долготрајна примена на лекот.

Посебни популации

Повозрасни пациенти

Во клиничките испитувања на филграстим биле вклучени и мал број повозрасни пациенти, но посебни испитувања кај оваа возрасна група не се спроведени, па не можат ни да се дадат специфични препораки за дозирање.

Пациенти со оштетена функција на бубрезите или на црниот дроб

Испитувањата на филграстим кај пациентите со тешко ренално или хепатално оштетување покажуваат дека фармакокинетскиот и фармакодинамскиот профил е сличен како и кај здравите луѓе. Кај овие пациенти не е потребно прилагодување на дозата.

Педијатриска примена кај пациенти со тешка хронична неутропенија и кај онколошки пациенти

65 % од пациентите вклучени во програмата на испитувањето со тешка хронична неутропенија биле помлади од 18 години. Ефикасноста на лекот во оваа група била недвосмислена, вклучувајќи ги и повеќето пациенти со конгенитална неутропенија. Немало разлика во безбедносниот профил на лекот во однос на пациентите третирани поради тешка хронична неутропенија.



Податоците од клиничките испитувања кај педијатриските пациенти покажуваат дека безбедноста и ефикасноста на примената на филграстим кај возрасните и кај децата кои примаат цитотоксична хемотерапија се слични.

Препораките за дозирање кај педијатриските пациенти се исти како оние за возрасни пациенти кои примаат миелосупресивна цитотоксична хемотерапија.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на некој од ексципиентите на лекот.

4.4 Посебни предупредувања и посебни мерки на претпазливост

Посебни предупредувања

Филграстим не смее да се дава поради зголемување на дозата на цитотоксичната хемотерапија во поголеми дози од препорачаните во тераписките шеми (видете подолу).

Филграстим не смее да им се дава на пациентите со тешка конгенитална неутропенија (Костманов синдром) кај кои цитогенетскиот наод не е уреден (видете подолу).

Посебни мерки на претпазливост кај пациентите со акутна миелоидна леукемија

Раст на малигни клетки

Факторот кој ги стимулира гранулоцитните колонии може да го поттикнува и растот на миелоидните клетки *in vitro*, а можни се и слични ефекти *in vitro* и кај некои клетки кои не се миелоидни.

Сигурноста и ефикасноста на филграстимот кај пациентите со миелодиспластичен синдром и со хронична миелоидна леукемија не се проверени. Поради ова, примената на филграстим не е индицирана кај овие состојби. Особено е неопходна претпазливост при дијагностичкото диференцирање на бластната трансформација кај хроничната миелоидна леукемија од онаа кај акутната миелоидна леукемија.

Со оглед на фактот дека податоците за безбедноста и ефикасноста кај пациентите со секундарна акутна миелоидна леукемија (AML) се ограничени, потребна е претпазливост при примената на филграстим кај овие пациенти.

Безбедноста и ефикасноста на примената на филграстим кај пациентите со *de novo* AML помлади од 55 години и со уреден цитогенетски наод [t(8; 21), t(15; 17) и inv(16)] не се проверени.

Други посебни мерки на претпазливост

Кај пациентите со остеопороза кои примаат филграстим подолго од 6 месеци може да биде индицирано следење на густината на коските.



При примената на G-CSF пријавени се ретки белодробни несакани дејства, на пр. интерстицијална пневмонија. Пациентите со белодробни инфилтрати или недамнешна пневмонија во анамнезата можат да бидат изложени на поголем ризик. Појавата на белодробни знаци, на пр. кашлица, покачена телесна температура и диспнеа, заедно со радиолошките знаци за белодробни инфилтрати и оштетување на функцијата на белите дробови можат да бидат првите симптоми на респираторен дистрес синдром кај возрасните (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Во вакви случаи, терапијата со филграстим треба да се прекине и да се започне со соодветна терапија.

Посебни мерки на претпазливост кај онколошките пациенти

Леукоцитоза

Број на белите крвни клетки од $100 \times 10^9/L$ или поголем е забележан кај помалку од 5 % од пациентите кои примале филграстим во дози поголеми од 0,3 MIU/kg/ден ($3 \mu g/kg/ден$). Не биле пријавени несакани дејства кои би можеле директно да се поврзат со леукоцитоза од овој степен. Но од аспект на можните ризици поврзани со силно изразената леукоцитоза, за време на третманот со филграстим треба редовно, во одредени временски интервали, да се контролира бројот на белите крвни клетки. Ако бројот на леукоцитите по очекуваното намалување остане поголем од $50 \times 10^9/L$, терапијата со филграстим треба веднаш да се прекине. Но ако филграстимот се дава за мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв, тој треба да се прекине или да му се намали дозата ако бројот на леукоцити достигне вредност $>70 \times 10^9/L$.

Ризици поврзани со зголемени дози на хемотерапевтски лекови

Неопходна е особена претпазливост при третманот на пациентите со високи дози на хемотерапевтици бидејќи не е докажано дека со тоа се постигнува поповолен исход, а со зголемувањето на дозите може да се зголеми токсичноста, вклучувајќи ги и негативните ефекти врз срцето, белите дробови, нервниот систем и кожата (Ве молиме да го погледнете Збирниот извештај за особените на лекот за хемотерапевтикот кој се применува).

Со самото тоа што ќе се примени филграстим, не значи дека ќе се спречи појавата на тромбоцитопенија и анемија, кои се предизвикани од миелосупресивната хемотерапија. Поради можноста да се применат поголеми дози од хемотерапевтиците (на пр. цели дози според пропишаната шема), пациентот може да биде изложен на поголем ризик од тромбоцитопенија и анемија. Се препорачуваат редовни контроли на хематокритот и на бројот на тромбоцитите. Неопходна е особена претпазливост при примената на еден или повеќе хемотерапевтици за кои е познато дека предизвикуваат изразена тромбоцитопенија.

Се покажало дека прогениторните клетки во периферната крв, кои се мобилизираат со филграстимот, го намалуваат интензитетот и времетраењето на тромбоцитопенијата по миелосупресивна или миелоаблативна хемотерапија.



Други посебни мерки на претпазливост

Ефектите на филграстимот кај пациентите со значајно намален број на миелоидни прогениторни клетки не се испитани. Филграстимот дејствува првенствено на прекурсорите на неутрофилите, зголемувајќи го со тоа бројот на неутрофили. Поради ова, кај пациентите со намаелн број на прекурсори одговорот во смисол на зголемување на бројот на неутрофилите може да биде послаб (на пр. кај оние пациенти кои биле третирани со екстензивна радиотерапија или хемотерапија и кај оние со тумор кој е инфилтриран во коскената срцевина).

Ефектот на филграстимот врз отфрлањето на трансплантот (graft versus host disease) не е дефиниран.

Зголемената хематопоетска активност, како одговор на третманот со факторот на раст, била поврзана со привремено позитивен наод на снимките на пациентот. Ова треба да се има во предвид при толкувањето на резултатите добиени со ваквите техники.

Посебни мерки на претпазливост кај пациенти кај кои се врши мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв

Мобилизација

Не е извршена проспективна, рандомизирана споредба на две методи на мобилизација (филграстим како монотерапија или во комбинација со миелосупресивна терапија) кај иста популација на пациенти. Степенот на варијации меѓу поединечни пациенти и меѓу лабораториските методи на броење на $CD34^+$ - клетките покажува дека директна споредба меѓу различни испитувања е тешко да се спроведе. Поради тоа, тешко е да се препорача оптимална метода. При изборот на методата на мобилизација треба да се земат во предвид сите цели на третманот на одреден пациент.

Претходен третман со цитотоксични препарати

Кај пациентите кои претходно примале екстензивна миелосупресивна терапија, мобилизацијата на прогенитроните клетки во периферната крв можеби нема да биде доволна за да се добие препорачаниот минимален број на клетки ($2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ - клетки/kg) или во иста мерка да се забрза опоравувањето на тромбоцитите.

Некои цитотоксични лекови се особено токсични за хематопоетските прогениторни клетки и можат штетно да влијаат на нивната мобилизација. Препаратите како што се мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, ако се даваат во текот на подолг врменски период пред мобилизацијата, можат да го намалат приносот на прогениторни клетки. Но се покажало дека примената на мелфалан, карбоплатин или BCNU заедно со филграстим е ефикасна во мобилизацијата на прогениторните клетки. Кога се



Ако треба да се изврши повеќе од една леукофереза, неопходна е посебна претпазливост кај донаторите со $< 100 \times 10^9/L$ тромбоцити пред леукоферезата; афереза генерално не треба да се спроведува ако тромбоцитите се $< 75 \times 10^9/L$.

Леукофереза не смее да се врши кај донатори кои примаат антикоагуланси, ниту кај оние со познати нарушувања на хемостазата.

Ако бројот на леукоцити порасне на $> 70 \times 10^9/L$, терапијата со филграстим треба да се прекине или да се намали дозата.

Донаторите кои примаат G-CSF поради мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв треба да бидат под надзор се додека хематолошките показатели не се нормализираат.

Кај здравите донатори кои примале G-CSF забележани се минливи цитогенетски промени. Важноста на овие промени во контекст на можен развој на малигна хематолошка болест не е познат. Во тек е долгорочно следење на безбедноста на примената на лекот кај донаторите. Не може да се исклучи ризикот од поттикнување на растот на малиген миелоиден клон. Се препорачува центарот за афереза да води системска документација за донаторите на матични летки во тек на најмалку 10 години, за да се обезбеди долгорочно следење на безбедноста на примената на лекот.

Пријавувани се чести, но воглавно асимптоматски случаи на спленомегалија, како и многу ретки случаи на руптура на слезината кај здравите донатори по примената на G-CSF. Некои од случаите на руптура на слезината имале фатален исход. Поради ова, треба внимателно да се следи големината на слезината (на пр. со клинички прегледи, со ултразвук). Кај донаторите и/или пациентите кои ќе се пожалат на болка во горниот дел на стомакот, од левата страна, или на врвот на левото рамо, треба да се земе во предвид можноста да станува збор за руптура на слезината.

Посебни мерки на претпазливост кај примателите на алогени прогениторни клетки од периферната крв кои се мобилизирани со филграстим

Постоечките податоци покажуваат дека имунолошките интеракции меѓу пресадените алогени клетки од периферната крв и оние на примателот можат да бидат поврзани со зголемен ризик од акутно отфрлање на трансплантот, отколку што е тоа случај кај трансплантацијата на коскената срцевина.

Посебни мерки на претпазливост кај пациенти со тешка хронична неутропенија

Број на крвни клетки

Треба внимателно да се следи бројот на тромбоцитите, особено во текот на првите недели од примената на филграстим. Кај пациентите кај кои ќе се развие тромбоцитопенија, т.е. кога бројот на тромбоцитите постојано е $< 100.000 \times 10^9/L$, треба да се размисли за можноста од повремени прекини на примената на филграстим или од намалување на дозата.



Се појавуваат и други промени во крвта, вклучувајќи анемија и минливо зголемување на миелоидните прогениторни клетки, поради што треба внимателно да се следи крвната слика.

Премин во леукемија или миелодиспластичен синдром

При дијагностицирањето на тешки хронични неутропении потребна е претпазливост за да се направи разлика меѓу нив и други хематопоеетски нарушувања, на пр. апластична анемија, миелодисплазија и миелоидна леукемија. Пред почетокот на примената на лекот треба да се направи комплетна и диференцијална крвна слика, да се одреди броот на тромбоцитите, да се процени морфологијата на коскената срцевина и да се изврши кариотипизација.

Во клиничките испитувања кај пациенти со тешка хронична неутропенија кои примале филграстим, зачестеноста на појавата на миелодиспластичен синдром (MDS) или леукемија била мала (околу 3 %). Тие биле забележани само кај пациенти со конгенитална неутропенија. MDS и леукемијата се природни компликации на болеста и нивната поврзаност со филграстимот не е јасна. Кај 12 % од пациентите кои имале уреден цитогенетски наод пред почетокот на примената на лекот подоцна, при рутински контроли, биле утврдени абнормалности, вклучувајќи и моносомиија 7. Ако кај пациентите со тешка хронична неутропенија се развие цитогенетска абнормалност, треба внимателно да се проценат ризиците и користа од понатамошната примена на филграстимот; ако се појават MDS или леукемија, примената на филграстим треба да се прекине. Засега не е познато дали долготрајната примена кај пациенти со тешка хронична неутропенија може да створи предизпозиција кон цитогенетски абнормалности или трансформација во MDS или леукемија. Се препорачува кај болните да се вршат морфолошки и цитогенетски анализи на коскената срцевина во правилни временски интервали (приближно секои 12 месеци).

Други посебни мерки на претпазливост

Треба да се исклучат причините за минлива неутропенија, како што се видрусните инфекции.

Зголемувањето на слезината е директна последица на примената на филграстим. Кај 31 % од пациентите во испитувањата е документирана опиплива спленомегалија. Уште рано во текот на примената на филграстим се јавувало зголемување на волуменот на слезината, измерено со радиографија, и истото покажувало тенденција кон постигнување на плато. Се покажало дека зголемувањето на слезината се забавува или зе запира со намалување на дозата, а кај 3 % од пациентите морало да се изврши сплинектомија. Големината на слезината треба редовно да се контролира. За откривање на ненормалниот пораст на волуменот на слезината би требало да биде доволна палпација на stomакот.



планира трансплантација на прогениторни клетки од периферната крв, се препорачува постапката на мобилизација на матичните клетки да се планира рано во текот на третманот на пациентот. Кај овие пациенти особено внимание треба да му се посвети на бројот на мобилизирани прогениторни клетки пред примената на високи дози на хемотерапија. Ако приносот не е задоволувачки според горенаведените критериуми, треба да се размисли за алтернативни облици на терапија, за кои не е неопходна прогениторна поддршка.

Проценка на приносот на прогениторни клетки

При одредувањето на бројот на прогениторни клетки собрани од пациентот кој прима филграстим, особено внимание треба да се посвети на методата на квантификација. Резултатите од броењето на CD34⁺ -клетките со проточен бројач на клетки варираат во зависност од прецизноста на методологијата која се применува и поради тоа препораките кои се базираат на броење спроведено во други лаборатории треба препазливо да се толкуваат.

Статистичката анализа на односот меѓу бројот на CD34⁺ -клетките примени по пат на ифузија и брзината на опоравувањето на тромбоцитите по примањето на високи дози на хемотерапевтици покажува дека овој однос е сложен, но континуиран.

Препораката за минимален принос од $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ - клетки/kg се темели на досега необјавени искуства во кои е постигната соодветна реконституција. Изгледа дека приносите кои се поголеми од овој минимален принос корелираат со побрзо опоравување, а приносите помали од минималниот корелираат со позабавено опоравување.

Посебни мерки на претпазливост кај здравите донатори кај кои се врши мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв

Здравиот донатор нема директна клиничка корист од мобилизацијата на прогениторните клетки во периферната крв така што за оваа постапка треба да се размислува само со цел да се спроведе алогена трансплантација на матични клетки.

За мобилизација на прогениторните клетки на периферната крв треба да се размислува само кај донаторите кои ги задоволуваат вообичаените клинички и лабораториски критериуми за погодност за донирање на матични клетки. Особено внимание треба да им се посвети на хематолошките вредности и на инфективните болести.

Безбедноста и ефикасноста на примената на филграстим кај здрави донатори помлади од 16 години и постари од 80 години не се испитани.

Минлива тромбоцитопенија (тромбоцити $< 100 \times 10^9/L$) по примената на филграстим и по леукоферезата е забележана кај 35 % од испитаниците. Меѓу нив се и два случаја со тромбоцити $< 50 \times 10^9/L$, што и се припишува на постапката на леукофереза.



Кај мал број пациенти се јавила хематурија/протеинурија. Овире појави треба да се надзираат со редовни анализи на урината.

Безбедноста и ефикасноста на примената на лекот кај пациенти со автоимуна неутропенија не се испитани.

Посебни мерки на претпазливост кај пациентите со ХИВ инфекција

Број на крвни клетки

Треба внимателно да се следи вкупниот број на неутрофили, особено во текот на првите неколку недели од примената на филграстим. Некои пациенти можат да реагираат многу брзо и со значително зголемување на бројот на неутрофили веќе по првата доза на филграстим. Се препорачува бројот на неутрофили да се одредува секојдневно во текот на првите 2-3 дена од примената на филграстим. Потоа тој треба да се контролира најмалку два пати неделно во текот на првите две недели од третманот, а потоа еднаш неделно или еднаш на две недели во текот на примената на дозата на одржување. При примената на 30 MIU (300 µg) филграстим/ден со прекини, можни се големи варијации на вкупниот број на неутрофили со тек на времето. За да се одреди вистинскиот или најмалиот вкупен број на неутрофили, се препорачува примероците од крв за ова одредување да се земаат непосредно пред секоја предвидена примена на филграстим.

Ризик поврзан со зголемени дози на миелосупресивни препарати

Со самото тоа што ќе се примени филграстим, не значи дека ќе се спречи појавата на тромбоцитопенија и анемија предизвикана од примањето на миелосупресивни препарати. Поради можноста за време на примената на филграстим да се даваат повеќе вакви препарати или тие да се применуваат во поголеми дози, пациентот може да биде изложен на поголем ризик од тромбоцитопенија и анемија. Се препорачуваат редовни контроли на крвната слика (видете погоре).

Инфекции и малигни заболувања кои предизвикуваат миелосупресија

Неутропенијата може да биде и последица на инфилтрација на причинители на опортунистички инфекции во коскената срцевина, како што се оние од *Mycobacterium avium* комплекс, или на малигни тумори, на пр. лимфом. Кај пациентите со утврдена инфилтрација на причинители на инфекција или на малигна болест треба, освен примената на филграстим за корегирање на леукопенијата, да се размисли и за примена на соодветен лек за третман на основната болест. Ефектите на филграстимот врз неутропенијата која е предизвикана од инфекција или од малигно заболување кои се инфилтрирани во коскената срцевина не се испитани.

Посебни мерки на претпазливост кај српеста анемија

За време на примената на филграстим кај пациенти со српеста анемија пријавени биле кризи на српеста анемија, кои во некои случаи имале фатален исход. Лекарот мора да биде внимателен кога размислува за примена на филграстим кај пациенти со српеста



анемија и мора внимателно да ги процени можните ризици во однос на можната корист од терапијата.

Ексципиенси

Tevagrastim® содржи сорбитол. Пациентите со ретка наследна нетолеранција на фруктоза не би требало да го примаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Безбедноста и ефикасноста на примената на филграстим на истиот ден кога се дава и миелосупресивната цитотоксична хемотерапија не се дефинитивно потврдени. Знаејќи колку миелоидните клетки кои брзо се размножуваат се осетливи на миелосупресивната цитотоксична хемотерапија, не се препорачува примена на филграстим 24 часа пред ниту 24 по хемотерапијата. Прелиминарните податоци кај мал број пациенти кои истовремено примале филграстим и 5-флуороурацил укажуваат на можноста од влошување на неутропенијата.

Можните интеракции со други хематопоеетски фактори на раст и цитокини сеуште не се испитани во клиничките испитувања.

Со оглед на фактот дека литиумот го поттикнува ослободувањето на неутрофилите, тој би можел да го потенцира дејството на филграстимот. Иако оваа интеракција не е формално испитана, нема декоази дека е штетна.

4.6 Бременост и доење

Нема соодветни податоци за примената на филграстим кај бремени жени. Во литературата можат да се најдат извештаи за преминување на филграстимот низ плацентата кај бремените жени. Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете поглавие 5.3). Можните ризици кај луѓето не се познати. Филграстим не смее да се дава за време на бременост, освен ако тоа не е неопходно.

Не е познато дали филграстимот се излачува во мајчиното млеко. Излачувањето на филграстимот во млекото кај животните не е испитано. Кога се донесува одлука дали ќе се продолжи/прекине доењето или терапијата со филграстим, треба да се процени користа од доењето за детето во однос на користа од примената на филграстим за мајката.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Филграстимот влијае незначително или умерено врз способноста за возење или ракување со машини. Ако пациентот почувствува замор, треба да биде внимателен при возењето или ракувањето со машини.

4.8 Несакани дејства

Во клиничките испитувања филграстим примале 541 онколошки пациент и 188 здрави доброволци. Безбедносниот профил на филграстимот кој бил утврден во овие клинички



испитувања соодветствувал со оној на референтниот препарат кој бил користен во овие испитувања.

Несаканите дејства според податоците објавени досега и нивната зачестеност за време на примената на филграстим се наведени подолу.

Според зачестеноста, несаканите дејства се класифицирани на следниот начин:

многу чести:	$\geq 1/10$
чести:	$\geq 1/100, < 1/10$
помалку чести:	$\geq 1/1000, < 1/100$
ретки:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
многу ретки:	$< 1/10000$
непознати:	зачестеноста не може да се одреди врз основа на достапните податоци

Во секоја група на зачестеност несаканите појави се наведени од најсериозни до најмалку сериозни.

Онколошки пациенти

Во клиничките испитувања, најчести несакани дејства кои можеле да и се припишат на примената на филграстим во препорачаните дози, биле блага до умерена болка во мускулно-скелетниот систем, која се јавила кај 10 % од пациентите, и силна болка во мускулно-скелетниот систем, која се јавила кај 3 % од пациентите. Болката во мускулно-скелетниот систем обично се контролира со стандардни аналгетици. Меѓу помалку честите несакани дејства спаѓаат абнормалности на урината, претежно блага до умерена дизурија.

Во едно рандомизирано клиничко испитување со плацебо како контрола, филграстимот не ја зголемил зачестеноста на несаканите дејства поврзани со цитотоксичната хемотерапија. Меѓу несаканите дејства кои се јавувале со подеднаква зачестеност и кај пациентите кои примале филграстим/хемотерапија и кај оние кои примале плацебо/хемотерапија, спаѓаат гадење и повраќање, алопеција, дијареа, замор, анорексија, мукозитис, главоболка, кашлица, исип по кожата, болка во градите, општа слабост, главоболка, опстипација и неодредена болка.

Реверзибилен, дозно-зависен, обично благ до умерен пораст на нивоата на лактат-дехидрогеназата (LDH) е забележан кај околу 50 %, на алкалната фосфатаза кај околу 35 %, на урична киселина во серумот кај околу 25 % и на гама-глутамилтрансферазата (GGT) кај околу 10 % од пациентите кои примале филграстим во препорачаните дози.

Пријавени се случаи на минливо снижување на крвниот притисок, кои не изискувале превземање на клинички мерки.

Кај пациентите на кои им е пресадена коскена срцевина по претходна примена на високи дози на хемотерапија, повремено се јавувале нарушувања на крвните садови, вклучувајќи венооклузивна болест и нарушувања на волуменот на течностите. Причинско-последична поврзаност со примената на филграстимот не е докажана.



Кај пациентите кои примале филграстим многу рето се јавувал и кожен васкулитис. Механизмот на појавата на васкулитис кај пациентите кои примаат филграстим не е познат.

Повремено биле пријавувани појави на Sweet-ов синдром (акутна фебрилна дерматоза). Но со оглед на тоа дека значителен процент од овие пациенти имале леукемија, односно состојба за која е познато дека е поврзана со Sweet-овиот синдром, причинско-последична поврзаност со филграстимот не е докажана.

Имало поединечни случаи на влошување на состојбата кај ревматоидниот артритис.

Во некои случаи, пријавени се ретки белодробни несакани дејства, вклучувајќи интерстицијална пневмонија, белодробен едем и белодробни инфилтрати, кои како последица имале тешка респираторна инсуфициенција или респираторен дистрес синдром кај возрасни (ARDS), кои можат да завршат со смрт на пациентот (видете поглавие 4.4).

Алергиски реакции

Кај пациентите кои примале филграстим пријавени се алергиски реакции на почетокот на терапијата или во текот на понатамошната примена. Тие вклучувале анафилакса, исип по кожата, уртикарија, ангиоедем, диспнеа и хипотензија. Ваквите пријави биле почести по интравенска примена на лекот. Во некои случаи, симптомите се појавувале и при повторна примена на лекот, што укажувало на причинско-последична поврзаност. Кај пациентите со сериозни алергиски реакции, примената на филграстим треба трајно да се прекине.

Кај пацеинтите со српеста анемија (видете поглавие 4.4) пријавени се случаи на криза на српеста анемија кои се со непозната зачестеност.

Органски систем	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу чести	Зголемени нивоа на алкална фосфатаза, LDH и урична киселина
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Главоболка
Васкуларни нарушувања	Ретки	Нарушувања кај крвните садови
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Чести	Кашлица, болка во грлото
	Многу ретки	Инфилтрати во белите дробови
Гастроинтестинални нарушувања	Многу чести	Гадење/ повраќање
	Чести	Опстипација, анорексија,



		дијареа, мукозитис
Хепатобилијарни нарушувања	Многу чести	Зголемени нивоа на GGT
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Чести	Алопеција, исип по кожата
	Многу ретки	Sweet-ов синдром, кожен васкулитис
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Многу чести	Болка во градите, болки во мускулно-скелетниот систем
	Многу ретки	Влошување на состојбата кај реуматриден артритис
Нарушувања кај бубрезите и уринарниот тракт	Многу ретки	Абнормалности на урината
Други нарушувања и реакции на местото на примена на лекот	Чести	Замор, општа слабост
	Помалку чести	Неодредена болка
	Многу ретки	Алергиска реакција

При мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв на здрави донатори

Најчестото несакано дејство била блага до умерена, минлива болка во мускулно-скелетниот систем. Леукоцитоза (леукоцити $> 50 \times 10^9/L$) е забележана кај 41 %, а минлива тромбоцитопенија (тромбоцити $< 100 \times 10^9/L$) кај 35 % од донаторите по примената на филграстим и леукоферезата.

Кај здравите донатори кои примале филграстим имало пријави на минливо и благо зголемување на нивоата на алкална фосфатаза, LDH, SGOT (серумска глутамин оксалоцетна трансминаза) и урична киселина; овие зголемувања немале никакви клинички последици.

Имало многу ретки пријави на влошување на симптомите кај ревматоидниот артритис.

Имало многу ретки пријави на симптоми кои укажувале на силни алергиски реакции.

Во испитувањата кај донаторите на прогениторни клетки од периферната крв пријавувани биле случаи на главоболка за која се мислело дека е предизвикана од филграстимот.

Кај здравите донатори и кај пациентите пријавувани биле чести, воглавно асимптоматски, случаи на спленомегалија, како и многу ретки случаи на руптура на слезината за време на примената на G-CSG (видете поглавие 4.4).

Органски систем	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и	Многу чести	Леукоцитоза,



лимфниот систем		тромбоцитопенија
	Помалку чести	Нарушувања кај слезината
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Чести	Зголемени вредности за алкална фосфатаза, Зголемени вредности за LDH
	Помалку чести	Зголемени вредности за SGOT, хиперурикемија
Нарушувања на нервниот систем	Многу чести	Главоболка
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Многу чести	Болки во мускулно-скелтниот систем
	Многу чести	Влошување на состојбата кај ревматоиден артритис
Други нарушувања и реакции на местото на примена на лекот	Помалку чести	Силна алергиска реакција

Кај болните со тешка хронична неутропенија

Кај болните со тешка хронична неутропенија пријавувани се несакани дејства кои се поврзани со примената на филграстим; зачестеноста на некои од нив со тек на време се намалувала.

Најчестите несакани дејства кои можеле да му се припишат на филграстимот биле болки во коските и, генерално, болки во мускулно-скелтниот систем.

Меѓу другите несакани дејства спаѓаат зголемување на слезината, кое во незначителен број на случаи може да биде прогресивно, и тромбоцитопенија. Пријавени биле главоболки и дијареа кусо време по почетокот на терапијата со филграстим, обично кај помалку од 10 % од пациентите. Пријавувани се и анемија и епистакса.

Имало појави на зголемување на нивоата на уричната киселина во серумот, на лактат дехидрогеназата и на алкалната фосфатаза, но без појава на клинички симптоми. Забележано е и минливо, умерено намалување на нивоата на гликозата во крвта без гладување.

Несакани дејства кои можеби биле поврзани со примената на филграстим, обично забележани кај < 2 % од пациентите со тешка хронична неутропенија, се реакции на местото на давање на инјекцијата, главоболка, хепатомегалија, артралгија, алопеција, остеопороза и исип.



Во текот на подолготрајна примена на лекот, кај 2 % од пациентите со тешка хронична неутропенија пријавена е појава на васкулитис. Пријавите на протеинурија/хематурија биле малубројни.

Органски систем	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу чести	Анемија, спленомегалија
	Чести	Тромбоцитопенија
	Помалку чести	Нарушувања на слезината
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу чести	Намалени нивоа на гликозата, зголемени нивоа на алкална фосфатаза, зголемени нивоа на LDH, хиперурикемија
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Главоболка
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Многу чести	Епистакса
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	Дијареа
Хепатобилијарни нарушувања	Чести	Хепатомегалија
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Чести	Алопеција, кожен васкулитис, болка на местота на давањето на инјекцијата, исип
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Многу чести	Болки во мускулно-скелетниот систем
	Чести	Остеопороза
Нарушувања кај бубрезите и уринарниот тракт	Помалку чести	Хематурија, протеинурија

Кај пациентите со ХИВ

Единствени несакани дејства кои во клиничките испитувања секогаш се сметало дека се поврзани со примената на филграстим биле болките во мускулно-скелетниот систем, претежно слабите до умерени болки во коските и мијалгијата. Нивната зачестеност била слична како онаа пријавувана кај онколошките пациенти.

Зголемување на слезината поврзано со примената на филграстим било пријавено кај < 3 % од пациентите. Во сите случаи, ова зголемување на преглед се покажало како благо до умерено, а клиничкиот тек бил бениген; кај ниеден пациент не е дијагностициран хиперспленизам и кај ниеден не е извршена спленектомија. Зголемената слезина е чест наод кај пациентите со ХИВ-инфекција и во различни



степени е присутна кај повеќето пациенти со СИДА, но можната поврзаност со примената на филграстим не е јасна.

Органски систем	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Чести	Нарушувања на слезината

4.9 Предозирање

Не е пријавен ниеден случај на предозирање.

Кога ќе се прекине терапијата со филграстим, бројот на неутрофили во периферната крв обично за 1 до 2 дена се намалува за 50 %, а за 1 до 7 дена потоа повторно се нормализира.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група

L03AA02 – Препарати за третман на малигни болести и имуномодулатори; Имуностимулатори; Имуномодулатори; Стимулирачки фактори

Човечкиот G-CSF е гликопротеин кој го регулира создавањето и ослободувањето на функционални неутрофили од коскената срцевина. *Tevagrastim®*, кој содржи r-metHuG-CSF (филграстим) предизвикува изразен пораст на бројот на неутрофили во периферната крв во рок од 24 часа, како и незначителен пораст на бројот на моноцити. Кај некои пациенти со тешка хронична неутропенија филграстимот може да предизвика и незначителен пораст на бројот на еозинофили и базофили во циркулацијата, во однос на бројот пред примената на лекот; некои од овие пациенти може пред примената на лекот да имаат базофилија или еозинофилија. Порастот на бројот на неутрофили зависи од препорачаната доза. Функцијата на неутрофилите кои се создадени или ослободени под дејството на филграстимот е нормална или засилена, што е докажано со тестови за проценка на хемотаксичната и фагоцитната функција. Кога ќе се прекине терапијата со филграстим, бројот на неутрофили во периферната крв обично за 1 до 2 дена се намалува за 50 %, а за 1 до 7 дена потоа повторно се нормализира.

Со примената на филграстим кај пациентите кои примаат цитотоксична хемотерапија значително се намалува зачестеноста на појавата и сериозноста, а се намалува времетраењето на неутропенијата и фебрилната неутропенија. Со примената на филграстим значително се скусува времетраењето на фебрилната неутропенија, времетраењето на примената на антибиотици и времетраењето на хоспитализацијата по индукционата хемотерапија која е дадена како третман на акутна миелоидна леукемија и по трансплантацијата на коскената срцевина, на која и претходела



миелоаблативна терапија. При ниедна од овие постапки не се намалила зачестеноста на појавата на зголемена телесна температура ниту на докажани инфекции. Кај пациентите на кои по миелоаблативната терапија им е пресадена коскената срцевина не било скусено времетраењето на зголемената телесна температура.

Со примена на филграстимот, сам или по примена на хемотерапија, се мобилизираат хематопоеетските прогениторни клетки во периферната крв. Овие аутологни прогениторни клетки од периферната крв можат да се издвојат и повторно, преку инфузија, да се дадат, по давањето на големи дози на цитотоксична хемотерапија, било наместо трансплантација на коскената срцевина, било заедно со неа. Со инфузијата на прогениторни клетки од периферната крв се забрзува хематопоеетското опоравување, се скусува времетраењето на ризикот од хеморагиски компликации и се намалува потребата од трансфузии со тромбоцити.

Кај пациентите кои примаат алогени прогениторни клетки од периферната крв кои се мобилизирани со филграстим, хематолошкото опоравување настапува многу побрзо, со што, во споредба со трансплантацијата на коскената срцевина, значително се скусува времето потребно за непоткрепено опоравување на тромбоцитите.

Со примена на филграстим кај здрави донатори со цел да се мобилизираат прогениторните клетки во периферната крв пред алогена трансплантација на овие клетки, кај повеќето донатори со две леукофереми се собираат 4×10^6 CD34⁺ -клетки на kg телесна тежина на донаторот. На здравите донатори им се дава доза од 10 µg/kg/ден супкутано, во тек на 4 до 5 последователни дена.

Со давањето на филграстим на пациентите, децата и возрасните, со тешка хронична неутропенија (тешка конгенитална, циклична и идиопатска неутропенија) се индуцира одржлив пораст на вкупниот број на неутрофили во периферната крв и се намалува зачестеноста на појавата на инфекции и настани поврзани со нив.

Со примената на филграстим кај пациенти со ХИВ-инфекција се одржува нормалниот број на неутрофили, со што се овозможува предвиденото дозирање на антивирусни лекови и/или миелосупресивни лекови. Нема докази дека кај пациентите со ХИВ-инфекција кои примаат филграстим се зголемува репликацијата на ХИВ.

Се покажало дека G-CSF, како и другите хематопоеетски фактори на раст, ги стимулираа човечките ендотелни клетки *in vitro*.

Ефикасноста и безбедноста на примената на филграстим се испитувани во рандомизирани, контролирани испитувања од фаза III кај пациенти/тки со рак на дојка, рак на белите дробови и не-Хочкинс лимфом. Меѓу филграстимот и референтниот препарат немало значајни разлики ниту во траењето на тешката неутропенија, ниту во зачестеноста на појавата на фебрилна неутропенија.



5.2 Фармакокинетски својства

Едно рандомизирано, слепо, вкрстено испитување со единечна доза кај 196 здрави доброволци покажало дека фармакокинетскиот профил на филграстимот, и при супкутана и при интравенска примена, бил споредлив со фармакокинетскиот профил на референтниот препарат.

Се покажало дека клиренсот на филграстимот при супкутана и при интравенска примена ја следи фармакокинетиката од прв ред. Полувремето на елиминација на филграстимот од серумот изнесува 3,5 часа, а клиренсот околу 0,6 ml/мин/kg. При непрекината инфузија на филграстим во тек на период од 28 дена кај пациенти кои се опоравувале по автологна трансплантацијата на коскена срцевина, немало знаци на акумулација на лекот, а полувремињата на елиминација биле слични. Меѓу дозата и концентрацијата на филграстим во серумот постои позитивна линеарна корелација, без оглед на тоа дали тој се дава интравенски или супкутано. По супкутана примена во препорачаните дози, концентрациите во серумот се одржувале над 10 ng/ml во тек на 8 до 16 часа. Волуменот на дистрибуција во крвта изнесува околу 150 ml/kg.

Фармакокинетскиот профил на филграстимот и оној на референтниот препарат биле споредливи кај онколошките пациенти и по единечни и по повеќекратни дози.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Претклиничките податоци добиени со конвенционалните студии на фармаколошката безбедност, генотоксичноста и локалната подносливост не укажуваат на некој особен ризик за луѓето.

Претклиничките податоци добиени со испитувањето на токсичноста на повторени дози упатуваат на фармаколошки ефекти кои вклучуваат пораст на бројот на леукоцитите, меилоидна хиперплазија во коскената срцевина, екстрамедуларна хематопоеза и зголемување на слезината.

Ниту кај мажјаците ниту кај женките на стаорци не се забележани ефекти врз плодноста. Не е забележано ни влијание врз гестацијата. Филграстимот не покажал тератогени ефекти кај стаорците и кај зајците. Кај зајците е забележана зголемена зачестеност на губење на плодот, но немало никакви малформации.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Оцетна киселина, глацијална

Полисорбат 80

Натриум хидроксид

Сорбитол(E420)

Вода за инјекции



6.2 Инкомпатибилности

Филграстимот не смее да се разредува со раствор на натриум хлорид.

Овој лек не смее да се меша со други лекови, освен со оние наведени во поглавје 6.6.

Разредениот филграстим може да се адсорбира на стаклени и пластични материјали, освен ако не е разреден како што е наведено во поглавјето 6.6.

6.3 Рок на траење

30 месеци.

По разредувањето, докажана е хемиска и физичка стабилност на разредениот раствор за инфузија во тек на 24 часа, ако се чува на температура од 2°C до 8°C. Од микробиолошки аспект, препаратот треба да се употреби веднаш. Ако не се употреби веднаш, времето и условите на чувањето до употребата се одговорност на корисникот, и не треба да изнесуваат подолго од 24 часа на температура од 2°C до 8°C, освен ако разредувањето не било извршено во валидирани и контролирани асептични услови.

6.4 Посебни мерки на чување на лекот

Чувајте го лекот во фрижидер (2°C - 8°C).

За условите на чување на разредениот лек, погледнете под 6.3.

6.5 Вид и содржина на пакување

Претходно наполнет шприц од стакло тип I, со трајно прицврстена игла од челик што не 'рѓосува, со или без заштита за игла.

Содржина на пакувањето:

Теваграстим 300 микрограми/0,5 ml

1 наполнет инјекциски шприц x 0,5 ml /кутија, 1 наполнет инјекциски шприц со заштита за игла x 0,5 ml /кутија.

Теваграстим 480 микрограми/0,8 ml

1 наполнет инјекциски шприц x 0,8 ml /кутија, 1 наполнет инјекциски шприц со заштита за игла x 0,8 ml /кутија, 5 наполнети инјекциски шприца x 0,8 ml /кутија, 5 наполнети инјекциски шприца со заштита за игла x 0,8 ml /кутија

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и ракување со лекот

Ако е потребно, филграстимот може да се разреци во 50 mg/ml (5 %) раствор на гликоза за инфузија.

Никако не се препорачува разредување до концентрации помали од 0,2 MIU (2 µg) на милилитар.



Пред употреба, растворот треба визуелно да се провери. Смее да се употребува само бистар раствор, без присуство на цврсти честички.

За пациентите кои примаат филграстим разреден до концентрации помали од 1,5 MIU (15 µg) на милилитар, на растворот треба да му се додаде човечки серумски албумин во финална концентрација од 2 mg/ml.

Пример: На финалниот волумен на инјекција од 20 ml ако вкупната доза на филграстим е помала од од 30 MIU (300 µg) треба да му се додадат 0,2 ml 20 % раствор на човечки албумин (200mg/ml).

Кога се разредува во 50 mg/ml (5 %) раствор на гликоза, филграстимот е компатибилен со стакло и со разни видови на пластика, вклучувајќи PVC, полиолефин (кополимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Филграстимот не содржи конзерванси. Со оглед на можниот ризик од контаминација, шприцевите со филграстим се наменети само за еднакратна употреба.

Случајното изложување на температури при кои доаѓа до замрзнување не влијае штетно на стабилноста на филграстимот.

Секој неупотребен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Назив, седиште и адреса на носителот на одобрението за промет:

ПЛИВА Д.О.О.Е.Л-СКОПЈЕ
Никола Парапунов бб
СКОПЈЕ-МАКЕДОНИЈА

Назив, седиште и адреса на производителот на лекот:

ПЛИВА Хрватска д.о.о.
Прилаз баруна Филиповика, 25
10 000 Загреб, Хрватска,

8. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2011

