



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Теваграстим/Tevagrastim 30 MIU/0,5 mL раствор за инјектирање/инфузија
Теваграстим/Tevagrastim 48 MIU/0,8 mL раствор за инјектирање/инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден mL раствор за инјектирање/инфузија содржи 60 милиони интернационални единици (MIU) (600 µg) филграстим.

Еден наполнет шприц содржи 30 MIU (300 µg) филграстим во 0,5 mL раствор за инјектирање или инфузија.

Еден наполнет шприц содржи 48 MIU (480 µg) филграстим во 0,8 mL раствор за инјектирање или инфузија.

Филграстим (рекомбинантен метионил човечки стимулирачки фактор на гранулоцитните колонии) се произведува во бактеријата *Escherichia coli* K802 со помош на рекомбинантна ДНК-технологија.

Експципиенси со познато дејство

Еден mL раствор содржи 50 mg сорбитол.

За комплетната листа на експципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање или инфузија

Бистар, безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Теваграстим е индициран за намалување на времетраењето на неутропенијата и за намалување на појавата на фебрилна неутропенија кај пациентите чија малигна болест се лекува со утврдена цитотоксична хемотерапија (освен хронична миелоидна леукемија и миелодисплатичен синдром) и за намалување на времетраењето на неутропенијата кај пациентите кои пред трансплантацијата на коскената срцевина примале миелоаблативна терапија и се сметаат за лица со зголемен ризик од долготрајна тешка неутропенија.

Безбедноста и ефикасноста на филграстим се слични кај возрасните и кај децата кои примаат цитотоксична хемотерапија.

Теваграстим е индициран за мобилизација на прогениторните клетки од периферната крв (PBPC).

Долготрајната примена на филграстим е индицирана кај пациенти со тешка конгенитална циклична или идиопатска неутропенија и апсолутен број на неутрофили (ANC) од $\leq 0,5 \times 10^9/L$, кај деца и кај возрасни, со тешки или повторливи инфекции во анамнезата. Долготрајната примена на филграстим го зголемува на бројот на неутрофили и ги намалува зачестеноста и времетраењето на настаните поврзани со инфекции.

Теваграстим е индициран за лекување на долготрајна неутропенија (ANC помалку или еднакво на $1,0 \times 10^9/L$) кај пациенти со ХИВ-инфекција во напреднат стадиум, со цел да се намали ризикот од бактериски инфекции кога другите опции за справување со неутропенијата се несоодветни.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Филграстим смее да им се дава на пациентите само во соработка со онколошки центар чии вработени имаат искуство со терапија со стимулирачки фактор на гранулоцитните колонии (од англ. *granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF*) и хематологија 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.

Утврдена цитотоксична хемотерапија

Дозирање

Препорачаната доза на филграстим е 0,5 MIU ($5 \mu g$)/kg/ден. Првата доза на филграстим не смее да се даде за помалку од 24 часа по цитотоксичната терапија. Во рандомизирани клинички испитувања била давана супкутана доза од 23 MIU ($230 \mu g/m^2$ /ден) (од 4,0 до 8,4 $\mu g/kg$ /ден).

Филгастрим треба да се дава секојдневно, сè додека не се надмине очекуваниот праг за бројот на неутрофилите и додека нивниот број не се нормализира. Се очекува терапијата со филграстим по утврдена цитотоксична хемотерапија за цврсти тумори, лимфоми и лимфоцитна леукемија да трае до 14 дена. Неговата примена по воведна и консолидациска терапија на акутна миелоидна леукемија може да трае многу подолго (до 38 дена) зависно од видот, дозата и шемата на применетата цитотоксична хемотерапија.

Кај пациентите кои примаат цитотоксична хемотерапија, обично од 1 до 2 дена по почетокот на примената на филграстим доаѓа до привремен пораст на бројот на неутрофили. Но, за да се одржи терапевтскиот одговор, примената на филграстим не смее да се прекине пред да се надмине очекуваниот праг за бројот на неутрофили и додека не се нормализира нивниот број. Не се препорачува прерано прекинување на терапијата со филграстим, т.е. пред да се постигне очекуваниот праг за бројот на неутрофили.

Метод на употреба

Филграстим може да се дава како секојдневна супкутана инјекција или како секојдневна интравенска инфузија разредена во 5% раствор на гликоза за инфузија во траење од 30 минути (видете дел 6.6). Во повеќето случаи субкутаниот начин на давање е најпожелен. Постојат докази од испитување на употреба на една доза дека интравенското дозирање може да го скрати времетраењето на дејството. Клиничкото значење на овој наод за давање на повеќе дози не е јасно. Изборот на начин на употреба треба да зависи од индивидуалната клиничка околност.

Пациенти со пресадена коскена срцевина и претходна миелоаблативна терапија

Дозирање

Препорачаната почетна доза на филграстим е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден. Првата доза на филграстим треба да се даде најмалку 24 часа по цитотоксична хемотерапија и најмалку 24 часа по инфузија на коскена срцевина.

Откако ќе се надмине прагот за бројот на неутрофилите, дневната доза на филграстим треба да се титрира зависно од одговорот на неутрофилите, според долунаведената шема.

Број на неутрофили	Прилагодување на дозата на филграстим
> $1,0 \times 10^9/L$ во текот на 3 последователни дена	Да се намали на 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден
Потоа, ако ANC е > $1,0 \times 10^9/L$ во текот 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 согласно горенаведената шема.	

ANC = апсолутен број на неутрофили

Начин на употреба

Филграстим може да се дава како интравенска инфузија во траење од 30 минути или 24 часа или како континуирана супкутана инфузија во траење од 24 часа. Филграстим треба да се разреди во 20 mL на 5% раствор на гликоза за инфузија (видете дел 6.6).

За мобилизација на прогениторните клетки од периферната крв (PBPC) кај пациенти кај кои се врши трансплантација на автологни прогениторни клетки од периферната крв по претходна миелосупресивна и миелоаблативна терапија.

Дозирање

Кога се дава сам, препорачаната доза на филграстим за мобилизација на прогениторните клетки од периферната крв е 1,0 MIU (10 µg) /kg/ден во текот на 5 - 7 последователни дена. Време на леукофереза: обично се доволни 1 - 2 леукоферези на 5-иот и 6-иот ден. Во други околности може да бидат потребни дополнителни леукоферези. Примената на филграстим треба да трае сè до последната леукофереза.

Препорачаната доза на филграстим за мобилизација на прогениторните клетки од периферната крв (PBPC) по миелосупресивна хемотерапија е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден, од првиот ден по завршувањето на хемотерапијата па сè додека не се надмине очекуваниот праг за бројот на неутрофили и додека не се нормализира нивниот број. Леукоферезата треба да се спроведува во периодот во кој ANC ќе порасне од $< 0,5 \times 10^9/L$ на $> 5,0 \times 10^9/L$. Кај пациентите кои не примале екстензивна хемотерапија, честопати доволна е една леукофереза. Во други околности, се препорачуваат дополнителни леукоферези.

Начин на употреба

Филграстим за мобилизација на прогениторните клетки од периферната крв кога се употребува сам:

Филграстим може да се дава како супкутана континуирана инфузија во траење од 24 часа или како супкутана инјекција. За инфузии, филграстим треба да биде разреден во 20 mL на 5% раствор на гликоза за инфузија (видете дел 6.6).

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

Дозирање

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

Начин на употреба

Филграстим треба да се дава со супкутана инјекција.

Пациенти со тешка хронична неутропенија (SCN)

Дозирање

Конгенитална неутропенија

Препорачаната почетна доза е 1,2 MIU (12 µg)/kg/ден, како единична или поделена доза.

Идиопатска или циклична неутропенија

Препорачаната почетна доза е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден како единична или поделена доза.

Прилагодување на дозата

Филграстим треба да се дава секојдневно во супкутани инјекции сè додека бројот на неутрофили не ја достигне и може да ја одржува вредноста над $1,5 \times 10^9/L$. Откако ќе се постигне одговор на терапијата, треба да се одреди најмалата 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 на 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 пациенти со тешки инфекции може да се размислува за побрзо зголемување на дозата. Во клиничките испитувања, кај 97 % од испитаниците што постигнале одговор на терапијата, постигнале целосен одговор при доза од $\leq 2,4$ MIU (24 µg)/kg/ден. Долгорочната безбедност на примената на филграстим во доза над 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден кај пациенти со тешка хронична неутропенија не е утврдена.

Пациенти со ХИВ-инфекција

Дозирање

За коригирање на неутропенија

Препорачаната почетна доза на филграстим е 0,1 MIU (1 µg)/kg/ден. Таа може да се титрира до најмногу 0,4 MIU (4 µg)/kg/ден, до постигнување на нормален број на неутрофилите што може да се одржува ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). Во клиничките испитувања, > 90 % од испитаниците покажале одговор на овие дози, а средното време потребно за коригирање на неутропенијата изнесувало 2 дена.

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

За одржување на нормален број на неутрофили

Откако ќе се коригира неутропенијата, треба да се одреди најмалата ефективна доза за одржување на нормалниот број на неутрофили. Се препорачува почетно прилагодување на дозата на 30 MIU (300 µg)/ден, секој втор ден. За одржување на бројот на неутрофилите на ниво $> 2,0 \times 10^9/L$ може да се покаже дека е потребно понатамошно прилагодување на дозата, што се одредува според 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 текот на од 1 до 7 дена неделно, а средната зачестеност на дози во неделата изнесува 3 дена. За одржување на ANC на вредности $> 2,0 \times 10^9/L$ кај некои пациенти може да биде неопходна долгорајна 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 неможат 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 за тешка хронична неутропенија биле помлади од 18 години. Ефикасноста на лекувањето во оваа група било неоспорно, вклучувајќи ги и повеќето пациенти со конгенитална



неутропенија. Немало разлика во безбедносниот профил на лекот во однос на педијатриски пациенти лекувани 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 што се наведени во поглавје 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки за претпазливост при употреба

Посебни предупредувања и мерки за претпазливост според индикации

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

Филграстим не смее да се администрира кај пациенти со сериозна конгенитална неутропенија (Костман синдром) со абнормални цитогенетици (видете подолу).

Посебни мерки на претпазливост кај пациентите со акутна миелоидна леукемија

Раст на малигни клетки

Стимулирачкиот фактор на гранулоцитните колонии *ин витро* може да го поттикнува и растот на миелоидните клетки, а можни се и слични *ин витро* ефекти и кај некои клетки кои не се миелоидни.

Миелопластичен синдром или хронична миелоидна леукемија
Безбедноста и ефикасноста на филграстим администриран кај пациентите со миелодиспластичен синдром или со хронична миелоидна леукемија не се проверени. Затоа, примената на филграстим не е индицирана кај овие состојби. Неопходна е голема претпазливост при дијагностичкото диференцирање на бластната трансформација кај хроничната миелоидна леукемија од онаа кај акутната миелоидна леукемија.

Акутна миелоидна леукемија

Со оглед на фактот дека податоците за безбедноста и ефикасноста кај пациентите за 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 помлади од 55 години со де ново AML 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 диспнеја, заедно со радиолошките знаци за белодробни инфилтрати и оштетување на функцијата на белите дробови можат да бидат 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.

Синдромот на капиларно истекување бил пријавен по давање на фактор кој ги стимулира гранулоцитните колонии (G-CSF) и се карактеризира со хипотензија, хипоалбуминемија, едем и хемоконцентрација. Пациенти кај кои се развиле симптоми на синдром на капиларно истекување треба внимателно да се следат и да примаат стандарден симптоматски третман, кој може да вклучи потреба од инензивна нега (видете дел 4.8).

Леукоцитоза

Број на бели крвни клетки од $100 \times 10^9/L$ или поголем е забележан кај помалку од 5% од пациентите кои примале филграстим во дози над $0,3 \text{ MIU/kg/ден}$ ($3 \mu\text{g/kg/ден}$). 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 лекувањето 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 од

периферната крв, тој треба да се прекине или да му се намали дозата ако бројот на леукоцити достигне вредност $>70 \times 10^9/L$.

Аортитис

Аортитис бил пријавен по примена на G-CSF кај здрави пациенти и кај онколошки пациенти. Доживеаните симптоми вклучувале треска, абдоминална болка, слабост, болка во грбот и зголемени маркери за воспаление (пр. С-реактивен протеин и број на бели крвни клетки). Кај повеќето случаи, аортитис бил дијагностициран со компјутерска томографија и генерално се повлекле по повлекување на G-CSF. Видете и дел 4.8.

Ризици поврзани со зголемени дози на хемотерапија

Неопходна е особена претпазливост при лекувањето на пациентите со високи дози на хемотерапија бидејќи не е докажано дека со тоа се постигнува подобар резултат, а со зголемувањето на дозите може да се зголеми токсичноста, вклучувајќи ги и негативните ефекти врз срцето, белите дробови, нервниот систем и кожата (видете го Збирниот извештај за особените на лекот за применетите хемотерапевтски лекови).

Ефекти на хемотерапија врз еритроцити и тромбоцити

Лекувањето со 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 хемотерапевтските средства (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 хемотерапевтски средства за кои е познато дека предизвикуваат сериозна тромбоцитопенија.

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

Други посебни мерки на претпазливост

Ефектите на филграстимот кај пациенти со значително намален број на миелоидни прогениторни клетки не се испитани. Филграстим дејствува првенствено на прекурсорите на неутрофилите, зголемувајќи го бројот на

неутрофили. Затоа, кај пациентите со намален број на прекурсори одговорот во смисла на зголемување на бројот на неутрофили може да биде послаб (на пр. кај оние пациенти кои биле лекувани со екстензивна радиотерапија или хемотерапија и кај оние со тумор што е инфилтриран во коскената срцевина).

Пријавено е заболување наречено трансплантат против домаќин (англ. *graft versus host disease*) и смртни случаи кај пациенти кои примаат G-CSF по алогена трансплантација на коскена срцевина (видете дел 4.8 и 5.1).

Зголемената хематопатска активност на коскената срцевина, како одговор на терапијата со факторот на раст, била поврзана со привремено позитивен наод на снимките на пациентот. Ова треба да се има предвид при толкувањето на резултатите добиени од снимање на коски.

Посебни мерки за претпазливост кај пациенти кај кои се врши мобилизација на прогениторните клетки од периферната крв (PBPC)

Мобилизација

Не е извршена проспективна, рандомизирана споредба на две препорачани методи на мобилизација (филграстим како монотерапија или во комбинација со миелосупресивна хемотерапија) кај иста популација на пациенти. Степенот на варијации меѓу поединечни пациенти и меѓу лабораториските методи на броење на CD34⁺ - клетките покажува дека е тешко да се спроведе директна споредба меѓу различни испитувања. Затоа, тешко е да се препорача оптимален метод. При изборот на метод на мобилизација треба да се земат предвид сите цели на лекувањето за одреден пациент.

Претходно лекување со цитотоксични агенси

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

Некои цитотоксични лекови се особено токсични за хематопатските прогениторни клетки и можат штетно да влијаат на нивната мобилизација. Препаратите како што се мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, кога се даваат во текот на подолг временски 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 мобилизација на прогениторните

клетки. Кога се планира трансплантација на прогениторни клетки од периферната крв, се препорачува постапката на мобилизација на матичните клетки да се планира рано во текот на лекувањето на пациентот. Кај овие пациенти особено внимание треба да 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 форми на терапија, за кои не е неопходна прогениторна поддршка.

Проценка на приносот на прогениторни клетки

При одредувањето на бројот на прогениторни клетки собрани од пациенти кои примаат филграстим, особено внимание треба да се посвети на методот на квантификација. Резултатите од броењето на CD34⁺-клетките со проточна цитометриска анализа варираат зависно од прецизноста на методологијата која се применува и затоа препораките кои се темелат на броење спроведено во други лаборатории треба внимателно да се толкуваат.

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

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

Посебни мерки за претпазливост кај здрави донатори кај кои се врши мобилизација на прогениторните клетки од периферната крв

Здравиот донор нема директна клиничка придобивка од мобилизација на прогениторните клетки од 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 од периферната крв треба да се размислува само кај донорите 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 60 години не се испитани.

Привремената 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 случаи со тромбоцити $< 50 \times 10^9/L$, што се припишува на постапката на леукофереза.

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 $< 75 \times 10^9/L$.

Леукоферезата 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 од периферната крв треба да бидат под надзор сè додека хематолошките показатели не се нормализираат.

Кај здравите донори 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 донорите. Не може да се исклучи ризикот од поттикнување на растот на малигнен миелоиден клон. Се препорачува центарот за афереза да води системска документација за донорите на матични клетки во тек од најмалку 10 години, за да се обезбеди долгорочно следење на безбедноста на примената на лекот.

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

Кај здрави донори, многу ретко се пријавувани пулмонални несакани дејства (хемоптиза, пулмонална хеморагија, пулмонални инфилтрати, диспнеја и хипоксија) по пуштање на лекот во промет. Во случај на сомнителни или потврдени пулмонални несакани дејства, треба да се размисли за прекин на третманот со филграстим и да се пружи соодветна медицинска нега.

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

Постоечките податоци покажуваат дека имунолошките интеракции меѓу пресадените алогени прогениторни клетки од периферната крв и оние на примателот можат да бидат поврзани со зголемен ризик од акутна и хронична реакција на трансплантантот против домаќинот, отколку што е случај при трансплантација 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 $< 100.000/\text{mm}^3$ треба да се размисли за можноста од повремени прекини на примена на филграстим или од намалување на дозата.

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

Премин во леукемија или миелодиспластичен синдром

При дијагностицирањето на тешки хронични неутропении е потребна претпазливост за да се направи разлика меѓу нив и други хематопоетски нарушувања, на пр. апластична анемија, миелодисплазија и миелоидна леукемија. Пред почетокот на примената на лекот треба да се направи целосна и диференцијална крвна слика, да се одреди бројот на тромбоцити, 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 повторувачки контроли, биле утврдени абнормалности, вклучувајќи и моносомија 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 доготрајната примена кај пациенти со тешка хронична неутропенија може да создаде предиспозиција 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 вирусните инфекции.

Зголемувањето на слезината е директна последица на примената на филграстим. Кај 31 % од пациентите во испитувањата е документирана палпабилна 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 се 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 неоптималниот пораст на волуменот на слезината би требало да биде доволна палпација на стомакот.

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

Безбедноста и ефикасноста на примената на лекот кај новороденчиња и 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 одговорат 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 двапати неделно во текот на првите

две недели од лекувањето, а потоа еднаш неделно или еднаш на две недели во текот на примената на дозата за одржување. При примената на 30 MIU (300 µg) филграстим/ден со прекини, можни се поголеми варијации на вкупниот број на неутрофили со текот на времето. За да се одреди вистинскиот или најмалиот вкупен број на неутрофили, се препорачува примероците од крв за ова одредување да се земат непосредно пред секое планирано дозирање на филграстим.

Ризик поврзан со зголемени дози на миелосупресивни лекови

Лекувањето со филграстим, не значи дека ќе се спречи појавата на тромбоцитопенија и анемија предизвикана од примањето на миелосупресивни препарати. Поради можноста за давање на повеќе вакви препарати или тие да се применуваат во поголеми дози за време на примената на филграстим, 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 последица на инфилтрација на опортунистички причинители на инфекции во коскената срцевина, како што се оние на *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 лекување на неутропенија, да се размисли и за примена на соодветен лек за лекување на основната болест. Ефектите на филграстим врз неутропенијата која е предизвикана од инфилтрат на инфекција или малигно заболување 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 придобивка од терапијата.

Ексципиенси

Теваграстим содржи сорбитол. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на фруктоза не би требало да го примаат овој лек.

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по наполнет шприц т.е. практично „не содржи натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Безбедноста и ефикасноста на примената на филграстим на истиот ден кога се дава миелосупресивна цитотоксична хемотерапија не се дефинитивно потврдени. Знаејќи колку миелоидните клетки кои брзо се размножуваат се чувствителни на миелосупресивна цитотоксична хемотерапија, не се препорачува примена на филграстим 24 часа пред ниту 24 часа 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 сè уште 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 филграстим. Иако оваа интеракција не е формално испитана, нема докази дека ваква интеракција е штетна.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

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

Доење

Не е познато дали филграстим/метаболитите се излучуваат во мајчиното млеко. Не може да се исклучи ризикот за новороденчињата/бебињата. Кога се донесува одлука дали ќе се продолжи/прекине доењето или терапијата со филграстим, треба да се процени придобивката од доењето за детето во однос на придобивката од примената на филграстим за мајката.

4.7 Ефекти врз способноста за управување со моторно возило и ракување со машини

Филграстим влијае незначително или умерено врз способноста за управување со моторно возило или ракување со машини. Ако пациентот почувствува замор,

треба да биде внимателен при управувањето со моторно возило или ракување со машина.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносен профил

Во клиничките испитувања Теваграстим примале 541 онколошки пациенти и 188 здрави доброволци. Безбедносниот профил на Теваграстим кој бил утврден во овие клинички испитувања бил соодветен на оној на референтниот препарат кој бил користен во овие испитувања.

Синдромот на капиларно истекување, кој може да биде опасен по живот ако третманот се одложи, е пријавен помалку често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) кај онколошки пациенти кои примаат хемотерапија и здрави донори подложни на мобилизација на прогениторни клетки во периферната крв откако примале G-CSF видете дел 4.4 и поддел „Опис на избрани несакани дејства“ од дел 4.8.

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

Според зачестеноста, несаканите дејства се класифицирани на следниот начин:

Многу чести:	$\geq 1/10$
Чести:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Помалку чести:	$\geq 1/1000$ до $< 1/100$
Ретки:	$\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
Многу ретки:	$< 1/10000$
Непознати:	Зачестеноста не може да се одреди врз основа на достапните податоци.

Во секоја група на зачестеност несаканите дејства 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 плацебо контролирано клиничко испитување, 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, алопесија, дијареа, замор, анорексија, мукозитис, главоболка, кашлица осип по кожата, болка во градите, општа слабост, воспалено грло, опстипација и неодредена болка.

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

Пријавени се случаи на минливо намалување на крвниот притисок, за кои не било потребно превземање на клинички мерки.

Пријавени се GvHD и смртни случаи кај пациенти кои примаат G-CSF по трансплантација на алогена коскена срцевина (видете дел 5.1).

Кај пациенти 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 нарушување на волуменот на течности. Причинско-последична поврзаност со примената на филграстим не е докажана.

Кај пациентите кои примале филграстим многу ретко 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 филграстим не е докажана.

Имало поединечни случаи на влошување на состојбата кај ревматоидниот артритис.

Псевдогихт бил пријавен кај онколошки пациенти кои примале филграстим.

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 дел 4.4).

Алергиски реакции: Кај пациентите кои примале филграстим пријавени се алергиски реакции на почетокот на терапијата или во текот на понатамошната употреба. Тие вклучувале алергиски тип на реакции, вклучително и анафилакса, осип 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 пациенти со српеста анемија (видете дел 4.4) пријавени се случаи на криза на српеста анемија кои се со непозната зачестеност.

Класификација на Органски систем	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушување 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, аортитис
	Помалку чести	Синдром на капиларно истекување*

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, осип 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 ревматоиден артритис
Нарушувања кај бубрезите и уринарниот тракт	Многу ретки	Абнормалности на урината
Општи нарушувања и реакции на местото на	Чести	Замор, општа слабост



примена на лекот	Помалку чести	Неодредена болка
	Многу ретки	Алергиска реакција
*Видете поддел: „Опис на селектирани несакани дејства од дел 4.8)		

При мобилизација на прогениторните клетки во периферната крв на здрави донори

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

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

Имало многу ретки пријави на влошување на симптомите на артритис.

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

Во испитувањата кај донорите на прогениторните клетки од периферната крв пријавувани биле случаи на главоболка за која се мислело дека е предизвикана од филграстим.

Кај здравите донори 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 дел 4.4).

Кај здрави донори, биле пријавувани пулмонални несакани дејства (хемоптиза, пулмонална хеморагија, инфилтрација во белите дробови, диспнеја и хипоксија) во постмаркетинското искуство (видете дел 4.4.)

Класификација на органски систем	на	Зачестеност	Несакано дејство
----------------------------------	----	-------------	------------------

Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Многу чести	Леукоцитоза, тромбоцитопенија
		Помалку чести	Нарушувања кај слезината
Нарушувања метаболизмот исхраната	на и	Чести	Зголемени вредности за алкална фосфатаза, Зголемени вредности за LDH
		Помалку чести	Зголемени вредности за SGOT, хиперурикемија
Нарушувања нервниот систем	на	Многу чести	Главоболка
Васкуларни нарушувања		Помалку чести	Синдром на капиларно истекување*
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		Многу чести	Болки во мускулно-скелетниот систем
		Помалку чести	Влошување на состојбата кај ревматоиден артритис
Општи нарушувања и реакции на местото на примена на лекот		Помалку чести	Силна алергиска реакција
*Видете поддел „Опис на селектирани несакани дејства“ во дел 4.8			

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 текот на времето се намалувала.

Најчестите несакани дејства кои можеле да му се припишат на филграстим биле болки во коските и генерално, болки во мускулно-скелетниот 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 кратко време по почетокот на терапијата со филграстим, обично кај помалку од 10% од пациентите. Пријавувани се анемија и епистакса.

Имало појави на зголемување на нивоата на уричната киселина во серумот, на лактат дехидрогеназа и на алкална фосфатаза, но без појава на клинички симптоми. Забележано е и минливо, умерено намалување на нивоата на гликоза 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 осип.

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

Класификација на органски систем	на	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Многу чести	Анемија, спленомегалија
		Чести	Тромбоцитопенија
		Помалку чести	Нарушувања на слезината
Нарушувања метаболизмот исхраната	на и	Многу чести	Намалени нивоа на гликоза, зголемени нивоа на алкална фосфатаза, зголемени нивоа на LDH, хиперурикемија
Нарушувања нервниот систем	на	Чести	Главоболка
Респираторни, торакални медијастинални нарушувања	и	Многу чести	Епистакса
Гастроинтестинални нарушувања		Чести	Дијареа
Хепатобилијарни нарушувања		Чести	Хепатомегалија
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Чести	Алопеција, кожен васкулитис, болка на

		местото на давање на инјекцијата, осип
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Многу чести	Болки во мускулно-скелетниот систем
	Чести	Остеопороза
Нарушувања на бубрезите и уринарниот тракт	Помалку чести	Хематурија, протеинурија

Кај пациентите со ХИВ

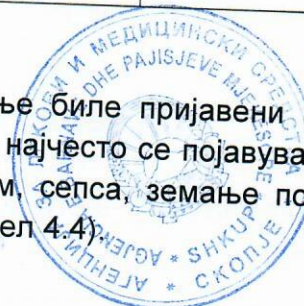
Единствени несакани дејства кои во клиничките испитувања секогаш се сметало дека се поврзани со примената на филграстим биле болките во мускулно-скелетниот систем, претежно слабите до умерени болки во коските и мијалгијата. Нивната зачестеност била слична како кај онколошките пациенти.

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 бенигнен; 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.

Класификација на органски систем	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Чести	Нарушувања на слезината
Нарушувања на мускулно скелетниот систем и сврзното ткиво	Многу често	Болка во мускулно скелетниот систем

Опис на селектирани несакани дејства

Случаи на синдром на капиларно истекување биле пријавени по пуштање на лекот во промет со употреба на G-SCF. Тие најчесто се појавувале кај пациенти со малигни заболувања во напреден стадиум, сепса, земање повеќе лекови за хемотерапија или афереза во развој (видете дел 4.4).



Пријавување на сомнителни несакани дејства

После добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Ефектите од предозирање со филграстим не се утврдени.

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

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Имуностимулатори, колоностимулирачки фактори
АТС код: L03AA02.

Теваграстим е биолошки сличен лек. Детални информации се достапни на интернет страницата на Европската агенција за лекови <http://www.ema.europa.eu>.

Човечкиот G-CSF е гликопротеин кој го регулира создавањето и ослободувањето на функционални неутрофили од коскената срцевина. Теваграстим, кој содржи γ -metHuG-CSF (филграстим) предизвикува изразен пораст на бројот на неурофили во периферната крв во рок од 24 часа, како и незначителен пораст на бројот на моноцити. Кај некои пациенти со тешка хронична неутропенија, филграстим може да предизвика и незначителен пораст на бројот на еозинофили и базофили во циркулацијата, во однос на почетната вредност, а некои од овие пациенти може да имаат базофилија или еозинофилија пред примената на лекот. Порастот на бројот на неутрофили е дозно-зависен при препорачанни дози. Функцијата на неутрофилите кои се создадени како одговор на филграстим 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 се намалува за 50% за 1 - 2 дена, а потоа повторно се нормализира за 1 - 7 дена.

Со примената на филграстим кај пациентите кои примаат цитотоксична хемотерапија значително се намалува зачестеноста на појава, сериозноста, а се намалува и времетраењето на неутропенијата и фебрилната неутропенија. Со примена на филграстим значително се намалува времетраењето на фебрилната неутропенија, времетраењето на примена на антибиотици и времетраењето на хоспитализација по воведната хемотерапија која е дадена за лекување на акутна миелоидна леукемија и по трансплантација на коскената срцевина, на која и претходела миелоаблативна терапија. При ниедна од овие постапки не се намалува 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 скратено времетраењето на зголемената телесна температура.

Со примена на филграстим, сам или по примена хемотерапија, се мобилизираат хематопоетските прогениторни клетки во периферната крв. Овие автологни прогениторни клетки од периферната крв можат да се издвојат и повторно, по давањето на големи дози на цитотоксична хемотерапија, да се дадат преку инфузија, наместо трансплантација на коскената срцевина, или заедно со неа. Со инфузијата на прогениторни клетки од периферната крв се забрзува хематопоетското опоравување, се скратува 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 алогена трансплантација на коскена срцевина, значително се скратува времето потребно за непоткрепено опоравување на тромбоцитите.

Едно ретроспективно европско испитување во кое била испитувана употребата на G-CSF по алогена трансплантација на коскена срцевина кај пациенти со акутна леукемија, укажувало на зголемување на ризикот од GvHD, лекување поврзано со смртност (TRM) и морталитет кога бил даван G-CSF. Во посебно ретроспективно меѓународно испитување кај пациенти со акутна и хронична миелогена леукемија не бил забележан ефект на ризик од GvHD, TRM и смртност. Мета-анализа на испитувања на алогена трансплантација, вклучувајќи и резултати од девет проспективни рандомизирани испитувања, 8 ретроспективни испитувања и 1 испитување контролирано со случај, не откриле ефект врз ризиците од акутен GvHD, хроничен GvHD или рана смртност поврзана со лекувањето.



Релативен ризик (95% CI) од GvHD и TRM по лекување со G-CSF по трансплантација на коскена срцевина

Публикација	Период на испитување	N	Акутна фаза II-IV GvHD	Хроничен GvHD	TRM
Мета-анализа (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европско ретроспективно испитување (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Меѓународно ретроспективно испитување (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Анализата вклучува испитувања во кои е опфатен трансплант на коскена срцевина за време на овој период, некои испитувања кои користеле GM-CSF (стимулирачки фактор на гранулоцитна-макрофагеална-колонија)

^b Анализата вклучува пациенти кои примаат трансплант на коскена срцевина во овој период.

Со примена на филграстим кај здрави донатори со цел да се мобилизираат прогениторните клетки од периферната крв пред алогена трансплантација на овие клетки, кај повеќето донатори со две леукофереми се собираат $\geq 4 \times 10^6$ CD34* - клетки на kg телесна тежина на примачот. На здравите донатори им се дава доза од 10 µg/kg/ден, супкутано, во тек на 4 - 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 појава на инфекции и појави 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 стимулира човечките ендотелни клетки *ин vitro*.

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

5.2 Фармакокинетски својства

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

Се покажало дека клиреност на филграстим при супкутана и при интравенска примена ја следи фармакокинетиката од прв ред. Полувремето на елиминација на филграстим од серумот изнесува 3,5 часа, а клиреност околу 0,6 mL/min/kg. При непрекината инфузија на филграстим во период од 28 дена кај пациенти кои се опоравувале по автологна трансплантација 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 дали тој се дава интравенски или супкутано. По супкутана примена во перпорачаните дози, концентрациите во серумот се одржувале над 10 ng/mL во текот на 8 - 16 часа. Волуменот на дистрибуција во крвта изнесува околу 150 mL/kg.

Фармакокинетскиот профил на Теваграстим и оној на референтниот препарат биле споредливи кај онколошки пациенти и по единечна и по повеќекратна супкутана примена.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

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

Претклиничките податоци добиени со испитувањето на токсичноста на повторени дози упатуваат на фармаколошки ефекти кои вклучуваат пораст на бројот на



леукоцитите, миелоидна хиперплазија во коскената срцевина, екстрamedуларна 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

Натриум хидроксид

Сорбитол (E420)

Полисорбат 80

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Теваграстим 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 дел 6.6.

Разредениот филграстим може да се атсорбира на стаклени и пластични материјали, освен ако е разреден според наведеното во дел 6.6.

6.3 Рок на траење

30 месеци.

По разредување: докажана е хемиска и физичка работна стабилност на разредениот раствор за инфузија во тек на 24 часа, 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 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 го делот 6.3.



6.5 Природа и содржина на пакувањето

Претходно наполнет шприц (од стакло тип I), со игла за инјектирање (игла од челик што не рѓосува), со или без заштита за иглата.

Пакување:

30 MIU (300 µg/0.5 ml), 1 наполнет инјекциски шприц
30 MIU (300 µg/0.5 ml), 1 наполнет инјекциски шприц со заштита за игла
48 MIU (480 µg/0.8 ml), 1 наполнет инјекциски шприц
48 MIU (480 µg/0.8 ml), 1 наполнет инјекциски шприц со заштита за игла
48 MIU (480 µg/0.8 ml), 5 наполнети инјекциски шприца
48 MIU (480 µg/0.8 ml), 5 наполнети инјекциски шприца со заштита за игла

6.6 Посебни мерки за претпазливост при отстранување на неупотребените производи и ракување

Ако е потребно, Тевагастим може да се разреда во 50 mg/mL (5 %) раствор на гликоза за инфузија.

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

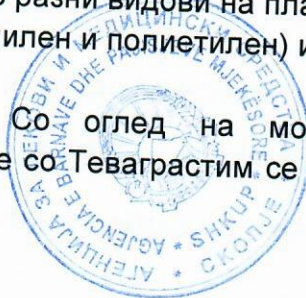
Пред употреба, растворот треба визуелно да се провери. Смее да се употребува само бистар раствор, без присуство на честички.

За пациентите кои примаат филгастим разреден до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на милилитар, во растворот треба да се додаде човечки серумски албумин до крајна концентрација од 2 mg/mL.

Пример: На крајниот волумен за инјектирање од 20 mL, со вкупна доза на филгастим што е помала од 30 MIU (300 µg), треба да се додадат 0,2 mL од 200 mg/mL (20 %) раствор на човечки албумин.

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

Тевагастим не содржи конзерванси. Со оглед на можниот ризик од микробиолошка контаминација, шприцовите со Тевагастим се наменети само за еднократна употреба.



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

Употреба на наполнет шприц со безбедносна заштита за иглата

Безбедносната заштита за иглата ја покрива иглата по инјектирање, за да спречи повреда од убод со игла. Ова не влијае врз нормалното ракување со шприцот. Клипот притискајте го полека и рамномерно сè додека целата доза не биде дадена, а клипот не може да се притиска повеќе. Со одржување на притисок врз клипот, отстранете го шприцот од пациентот. Безбедносната заштита на иглата ќе ја покрие иглата при ослободување на клипот.

Употреба на наполнет шприц без безбедносна заштита за иглата
Дозата се дава согласно стандардниот протокол.

Отстранување

Секој неупотребен производ или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р. Северна Македонија

8. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

30 MIU (300 µg/0.5 ml), 1 наполнет инјекциски шприц: 11-1738/4
30 MIU (300 µg/0.5 ml), 1 наполнет инјекциски шприц со заштита за игла: 11-1739/2
48 MIU (480 µg/0.8 ml), 1 наполнет инјекциски шприц: 11-1741/2
48 MIU (480 µg/0.8 ml), 1 наполнет инјекциски шприц со заштита за игла: 11-1740/2
48 MIU (480 µg/0.8 ml), 5 наполнети инјекциски шприца: 11-1742/2
48 MIU (480 µg/0.8 ml), 5 наполнети инјекциски шприца со заштита за игла: 11-1743/2

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

11.2018

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2022 година